

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Кафедра анестезиологии и реаниматологии

Допускается к защите

заведующий кафедрой

д.м.н., профессор, засл. врач РФ

Волчков Владимир Анатольевич

«__»_____20__ г.

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

**НА ТЕМУ: Оценка эффективности интраоперационного применения
дексмедетомидина для профилактики послеоперационного делирия у
пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование**

Выполнила:

студентка 14.C08-м группы

Каримова Диана Анатольевна

Научный руководитель:

к.м.н., доцент

Ковалёв Сергей Владимирович

Рецензент:

д.м.н., профессор, засл. врач РФ

Лапшин Владимир Николаевич

Санкт-Петербург

2020 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

Перечень условных сокращений и символов.....	3
Введение.....	5
Глава 1. Обзор литературы.....	8
1.1. Послеоперационный делирий: факторы риска, патогенез, стратегия	8
1.2. Дексмететомидин: общая характеристика	16
1.3. Применение дексмететомидина в кардиохирургии	21
Глава 2. Материалы и методы.....	25
2.1. Дизайн исследования.....	25
2.2. Анестезиологическое обеспечение операции	26
2.3. Оценка показателей	29
2.4. Статистическая обработка результатов	31
2.5. Общая характеристика пациентов.....	33
Глава 3. Результаты и обсуждение	36
3.1. Послеоперационный делирий.....	36
3.2. Гемодинамика, инотропная и вазопрессорная поддержка	39
3.3. Искусственная вентиляция лёгких	45
3.4. Длительность пребывания в ОРИТ и госпитализации.....	47
Заключение	50
Выводы	51
Список литературы	52
Приложения	63
Приложение 1. Золотой стандарт определения делирия	63

Перечень условных сокращений и символов

ASA-PS – American society of anesthesiologists physical status classification system, система классификации физического статуса пациентов Американского общества анестезиологов;

BIS – bispectral index, биспектральный индекс;

CAM – Confusion assessment method, шкала оценки спутанности сознания;

CAM-ICU – Confusion assessment method in intensive care unit, шкала оценки спутанности сознания в отделении реанимации и интенсивной терапии;

CIAS – Clinical impairment assessment score, шкала оценки клинических нарушений;

DSM-5 – Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition, «Диагностическое и статистическое руководство по психическим заболеваниям», 5-е издание;

ESA – European society of anesthesiology, Европейское общество анестезиологии;

EtCO₂ – end-tidal carbon dioxide, концентрация углекислого газа на выдохе;

FiO₂ – fraction of inspired oxygen, концентрация кислорода во вдыхаемом воздухе;

IPPV – Intermittent positive pressure ventilation, режим принудительной искусственной вентиляции лёгких с контролируемым объемом;

M – средняя арифметическая величина;

Me – медиана;

Min – минимальное значение в выборке количественных данных;

Max – максимальное значение в выборке количественных данных;

Nu-DESC – Nursing delirium screening scale, сестринская шкала для скрининга делирия;

PaCO_2 – arterial partial pressure of carbon dioxide, парциальное давление углекислого газа в артериальной крови;

Q_1 – нижний квартиль;

Q_3 – верхний квартиль;

RASS – Richmond agitation-sedation scale, шкала возбуждения-седации Ричмонда;

SD – стандартное отклонение;

АИК – аппарат искусственного кровообращения;

АКШ – аортокоронарное шунтирование;

ГАМК – γ -аминомасляная кислота;

ИБС – ишемическая болезнь сердца;

ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких;

КФК-МВ – МВ-изоформа креатинкиназы;

МАК – минимальная альвеолярная концентрация;

МКБ-10 – Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятый пересмотр;

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии;

ПОД – послеоперационный делирий;

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2017 году 17,9 миллионов людей умерло от заболеваний сердечно-сосудистой системы, причём около 50% этих смертей были связаны с ишемической болезнью сердца (ИБС) [1]. В лечении ИБС применяются как медикаментозные, так и хирургические методы, причём последние показывают себя гораздо эффективнее при тяжёлых поражениях коронарных артерий. Так, аортокоронарное шунтирование (АКШ) остаётся золотым стандартом лечения при многососудистом поражении коронарных артерий, наличии сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность со снижением фракции выброса и т.д.), необходимости проведения сочетанных кардиохирургических операций [2]. Однако частота осложнений при выполнении АКШ достигает 41% [3].

За последние 50 лет развитие операционной техники, анестезии, интраоперационного мониторинга способствовало превращению АКШ из операции, связанной с высоким риском, в относительно безопасную процедуру. Уровень госпитальной смертности при проведении АКШ снизился до 1-2% [4]. Значительно уменьшилось количество так называемых катастрофических осложнений: так, в настоящее время неврологические нарушения 1 типа (инсульт, транзиторная ишемическая атака) случаются у 1-10% пациентов [5], тогда как частота неврологических осложнений 2 типа (послеоперационный делирий, послеоперационная когнитивная дисфункция) доходит до 79% [6]. Более того, риск развития послеоперационного делирия (ПОД) у кардиохирургических пациентов в 8,3 раза выше, чем у прочих оперируемых больных [7]. К тому же пациенты, которым выполняется АКШ, в большинстве своём не молоды и имеют ряд дополнительных заболеваний, а возраст и коморбидность также являются факторами риска возникновения неврологических расстройств.

Многочисленными исследованиями показано, что послеоперационный делирий – грозное осложнение, становящееся тяжким бременем для самого больного, его семьи и для системы здравоохранения. Развитие ПОД приводит к снижению когнитивных способностей у пациента, росту инвалидности и смертности, продлевает время госпитализации и пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), а значит – увеличивает стоимость лечения [8-10]. Частота его развития, по данным разных авторов, колеблется от 3% до 57% [8, 11].

Вопрос профилактики этого осложнения остаётся актуальным, но, к сожалению, мало разработанным. В последнее время в литературе обсуждается возможность применения с этой целью агонистов α_2 -адренорецепторов, обладающих седативным эффектом, в частности, селективного α_2 -агониста дексметомидина [7]. Изучаются различные способы применения дексметомидина: при предоперационной подготовке, во время операции, в послеоперационном периоде. Однако данные об эффективности этого препарата неоднозначны: в нескольких исследованиях пациенты, получавшие дексметомидин, не показали значимых различий в частоте развития ПОД по сравнению с контрольными группами [11-14]. Кроме того, дексметомидин хорошо зарекомендовал себя для седации пациентов в ОРИТ в послеоперационном периоде, тогда как использование его как адъюванта общей анестезии для профилактики ПОД изучено в меньшей степени [7].

Целью данной работы является оценка эффективности интраоперационного применения дексметомидина для профилактики послеоперационного делирия у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование.

Для этого поставлены следующие задачи:

1. Изучить влияние дексмететомидина на частоту развития послеоперационного делирия;
2. Проанализировать показатели гемодинамики и необходимость применения инотропной и/или вазопрессорной поддержки при применении дексмететомидина;
3. Оценить длительность послеоперационной искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) в зависимости от применения дексмететомидина;
4. Исследовать влияние дексмететомидина на продолжительность пребывания пациентов в ОРИТ и длительность их госпитализации.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Послеоперационный делирий: факторы риска, патогенез, стратегия

Делирий – это нейрофизиологический синдром, характеризующийся острым началом, неустойчивым течением и снижением способности к восприятию и обработке информации, включающий клинические признаки изменения сознания, внимания и мышления (прил. 1) [15].

Послеоперационный делирий, как правило, возникает в течение первых пяти дней после хирургического вмешательства. Выделяют гипоактивную, гиперактивную и смешанные формы делирия. Гипоактивная форма проявляется снижением концентрации внимания, двигательной активности, осознанности, а также замедлением речи и ангедонией. Для гиперактивной формы характерны возбуждение, агрессивность, раздражительность, галлюцинации [16]. При смешанной форме наблюдаются различные сочетания признаков как гиперактивной, так и гипоактивной формы.

Европейское общество анестезиологии (ESA) рекомендует учитывать следующие факторы риска развития ПОД:

1. Предоперационные факторы:

1.1. Пожилой и старческий возраст;

1.2. Сопутствующие заболевания (в частности, цереброваскулярная болезнь, острое нарушение мозгового кровообращения, заболевания периферических сосудов, сахарный диабет, анемия, болезнь Паркинсона, депрессия, хронический болевой синдром, тревожные расстройства);

1.3. Оценки по шкалам ASA-PS, CIAS или индекс коморбидности Чарлсон;

1.4. Предоперационная дегидратация;

1.5. Гипо-/гипернатриемия;

1.6. Приём холинолитиков;

1.7. Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя;

2. Интраоперационные факторы:

2.1. Кардио- и абдоминальная хирургия;

2.2. Длительность операции;

2.3. Объем кровопотери;

3. Послеоперационные факторы:

3.1. Послеоперационный болевой синдром [15].

Кроме того, послеоперационный делирий чаще возникает и дольше длится у пациентов, которым выполняется экстренное оперативное вмешательство и/или развиваются другие послеоперационные осложнения [17].

В обзоре 2011 года L. A. Steiner разделяет факторы риска на предрасполагающие и провоцирующие (таблица 1).

Таблица 1

Предрасполагающие и провоцирующие факторы риска развития послеоперационного делирия [18]

Предрасполагающие факторы	Провоцирующие факторы
Возраст	Хирургическое вмешательство
Когнитивные нарушения	Пребывание в ОРИТ
Депрессия	Седативные, бензодиазепины, опиоиды, холинолитики
Расстройства зрения и/или слуха	Полипрагмазия
Пребывание в домах престарелых	Синдром отмены
Коморбидность	Инфекционные и ятрогенные осложнения, метаболические нарушения, гипер-/гипотермия, шок, гипоксия, анемия, дегидратация

Симптомы психических расстройств	Неврологические заболевания (инсульт, внутричерепное кровоизлияние, менингит, энцефалит) в анамнезе
Приём психотропных препаратов	Послеоперационный болевой синдром
	Использование физических ограничений
	Использование мочевых катетеров
	Стресс
	Депривация сна

Патогенез делирия на сегодняшний день остаётся не до конца изученным. Не обнаружена специфическая, «ответственная» за делирий зона головного мозга – любые повреждения способны к нему привести [18]. В настоящее время выделяют две ключевые гипотезы развития делирия: первая основана на проникновении провоспалительных цитокинов через гематоэнцефалический барьер, вторая – на нарушении баланса нейромедиаторов [16].

Воспаление любой ткани в организме приводит к выработке таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкин-1 β , фактор некроза опухолей- α и интерлейкин-6. Они, в свою очередь, проникая через гематоэнцефалический барьер или попадая в мозговой кровоток через области, в которых этот барьер не непрерывен, стимулируют микроглию мозга продуцировать провоспалительные цитокины – возникает порочный круг [19]. Этот самоподдерживающийся механизм приводит в дальнейшем к дегенерации нейронов, в частности, холинэргических нейронов базальных ядер переднего мозга, дофаминэргических нейронов чёрной субстанции [20]. Однако все эти механизмы описаны на моделях животных, а применительно к человеку остаются гипотетическими. Хотя Reichenberg et al. показали, что у здоровых добровольцев введение низких доз липополисахарида значительно ухудшает результаты тестов на память [21].

Предполагается, что первичным стимулом для микроглии является процесс старения, а при наличии периферического воспаления она начинает продуцировать избыточное количество цитокинов. Это объясняет возрастание частоты развития ПОД с возрастом. Подтверждением этой теории может служить обнаруженная связь между высоким уровнем С-реактивного белка и делирием [22].

Из нейромедиаторов в патогенезе делирия предположительно участвуют ацетилхолин, дофамин, серотонин и норадреналин [23]. Одной из ключевых гипотез является «холинэргическая»: избыточная холинэргическая активность связывается исследователями с угнетением поведенческих реакций, тогда как холинолитики способствуют гиперактивности [24]. Даже у здоровых людей не исключено развитие делирия при приёме скополамина или атропина. Снижение активности холинэргических процессов с возрастом делает пожилых людей более уязвимыми в плане развития делирия [18].

Рецепторы дофамина подразделяются на две группы: активация D₁- и D₅-рецепторов стимулирует секрецию ацетилхолина, а D₂-, D₃- и D₄-рецепторов – угнетает. Количество D₁- и D₂-рецепторов с возрастом снижается, что также способствует возрастанию риска делирия у категории пожилых пациентов. Показано, что передозировка дофаминомиметиков, например, леводопы, может вызвать гиперактивный делирий [23].

Роль серотонина в патогенезе делирия не так однозначна: с развитием делирия связывают как его избыток, так и недостаток [25]. Роль норадреналина пока мало изучена [26]. Несомненно, что перечисленные нейромедиаторы оказывают взаимное влияние, однако на данный момент эти механизмы лишь частично изучены и объяснены.

Кроме того, в мета-обзорах показана связь между наличием микроэмболов в средней мозговой артерии и послеоперационными когнитивными нарушениями, но чёткая связь с делирием пока не

прослеживается. Однако это может объяснить тот факт, что риск развития ПОД повышен именно при кардиохирургических операциях [27].

Для скрининга послеоперационного делирия ESA предлагает использовать две шкалы, прошедшие проверку на соответствие критериям DSM-5. Первая шкала – Confusion Assessment Method (CAM) – представлена в таблице 2. По данным различных исследований, её чувствительность составляет 28-43%, специфичность 98% [28].

Таблица 2

Шкала оценки спутанности сознания CAM-ICU [29]

1. Острота или волнообразность изменений психического статуса: – Имеются ли изменения психического статуса относительно исходного уровня? – Отмечались ли волнообразные изменения психического статуса в течение последних 24 часов?	Нет	Делирия нет
	Да	Переход к следующему шагу
2. Нарушения внимания: – Буквенный тест: «Сжимайте мою руку каждый раз, когда я скажу букву А». Прочитайте буквы из следующего списка: АБРАКАДАБРА (буквы произносить отдельно с паузой 3 сек). Ошибкой считается, если пациент не сжимает руку на букву «А» или сжимает руку на любую другую букву, кроме «А». – Выполнить визуальный тест с картинками	0-2 ошибки	Делирия нет
	Более 2 ошибок	Переход к следующему шагу
3. Изменённый уровень сознания: определить уровень сознания по шкале RASS в данный момент.	0	Делирия нет
	Отличный от 0	Переход к следующему шагу

<p>4. Дезорганизация мышления</p> <p>– Вопросы ДА / НЕТ</p> <p>1. Камень будет держаться на воде?</p> <p>2. Рыба живёт в море?</p> <p>3. Один килограмм весит больше двух?</p> <p>4. Молотком можно забить гвоздь?</p> <p>– Команды: скажите пациенту:</p> <p>1. «Покажите это количество пальцев» (держите 2 пальца перед пациентом).</p> <p>2. «Теперь сделайте то же другой рукой» (не повторяйте количество пальцев).</p> <p>Если пациент не может двигать обеими руками, для второй части команды попросите пациента: «Добавьте еще один палец».</p>	0-1 ошибка	Делирия нет
	Более 1 ошибки	Делирий

Вторая шкала – Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC – представлена в таблице 3 и имеет чувствительность 32-95%, специфичность до 87% [30].

Таблица 3

Сестринская шкала для скрининга делирия Nu-DESC [31]

Дезориентация	0	Бодрствует, ориентирован в пространстве, времени и личности
	1	Дезориентирован, но легко может быть ориентирован
	2	Дезориентирован в 2-3 областях и не может быть легко ориентирован
Поведение	0	Спокоен и настроен на сотрудничество
	1	Беспокоен, но настроен на сотрудничество
	2	Возбуждён, пытается встать с кровати, снять с себя устройства
Общение	0	Нормальное
	1	Неясное мышление или бессвязная речь
	2	Бессвязная, бессмысленная, неразборчивая речь
Иллюзии/ галлюцинации	0	Не отмечаются
	1	Паранойя, страх
	2	Галлюцинации или искажение видимых объектов

Психомоторное торможение	0	Не отмечается
	1	Отвечает с задержкой или медленно
	2	Излишняя сонливость, сомноленция, летаргия

Для снижения частоты возникновения послеоперационного делирия и его длительности рекомендованы как медикаментозные, так и немедикаментозные средства профилактики на четырёх этапах: предоперационном, интраоперационном, послеоперационном в ОРИТ и палате [15].

На предоперационном этапе необходимо оценить факторы риска у каждого конкретного пациента. Рекомендуется отказ от рутинного применения бензодиазепинов для премедикации (хотя они могут быть использованы у пациентов с синдромом отмены или при выраженной тревоге), а также холинолитических средств [32]. Для пациентов с высоким риском развития ПОД ESA предлагает рассмотреть возможность применения α_2 -агонистов (клонидина, дексметомидина) [15].

На этапе анестезиологического пособия необходим мониторинг глубины анестезии – слишком глубокий наркоз провоцирует развитие ПОД [33]. В остальном рекомендации остаются теми же, что и на предоперационном этапе. Также важна на данном этапе (и на последующих) адекватная аналгезия [34].

В ОРИТ, а впоследствии в палате для профилактики предпочтительны немедикаментозные методы: ориентирование пациента во времени и пространстве, обеспечение полноценного сна, минимально необходимое число катетеров, ранняя мобилизация и питание. Рекомендовано проводить регулярный скрининг с помощью применяемой в каждом конкретном учреждении шкалы [35].

В целом, следует отметить, что использование медикаментозных методов профилактики (а именно – α_2 -агонистов) на данный момент в

рекомендациях ESA только предлагается к рассмотрению анестезиологом для пациентов с высоким риском развития ПОД [15].

1.2. Дексмедетомидин: общая характеристика

Дексмедетомидин – правовращающий энантиомер, активный компонент медетомидина [36]. Как и клонидин, воздействует на α_2 -адренорецепторы, однако, в отличие от клонидина, является их полным агонистом. Также обладает более высокой селективностью по сравнению с клонидином: аффинность к α_2 - и α_1 -адренорецепторам составляет 1300:1 для дексмедетомидина и 39:1 [37] (по другим данным, 220:1 [38]) для клонидина. Селективность достигается путём медленного внутривенного введения низких и средних доз дексмедетомидина (10-300 мкг/кг) [39]. Не селективен в отношении А-, В- и С-подтипов α_2 -адренорецептора. Обладает низким сродством к β -адренергическим, гистаминовым, мускариновым, дофаминовым, серотониновым, триптаминам, ГАМК-эргическим, опиатным и бензодиазепиновым рецепторам [38].

Дозозависимый седативный эффект дексмедетомидина связан с активацией α_{2A} -адренорецепторов голубого пятна – зоны, ассоциированной с тревожностью, сном и пробуждением, абстинентным синдромом. Активированный α_2 -адренорецептор ингибирует аденилатциклазу, снижение продукции цАМФ замедляет проникновение ионов кальция в нервные окончания и стимулирует выход ионов калия из клетки. Возникшая гиперполяризация подавляет выброс норадреналина [40].

Во время бодрствования выброс норадреналина нейронами голубого пятна угнетает вентролатеральное преоптическое ядро таламуса, которое, в свою очередь, выбрасывает меньше ГАМК и галанина, подавляющих активность туберомамиллярного ядра. Туберомамиллярное ядро, таким образом, выделяет больше гистамина, связывающегося с гистаминовыми рецепторами коры и поддерживающего состояние бодрствования. Во время нормального сна в медленной фазе или при активации α_2 -адренорецепторов снижение ингибирующего влияния на вентролатеральное преоптическое ядро приводит к увеличению выброса ГАМК и галанина, а следовательно –

снижению уровня гистамина в коре и подкорковых структурах, что, предположительно, и приводит к седативному эффекту, схожему с фазой медленного сна. В отличие от пропофола и бензодиазепинов, воздействующих на систему ГАМК напрямую, этот эффект не вызывает снижения когнитивных функций и растормаживания [41]. Пациенты остаются спокойными, легко пробуждаются от сна, сохраняют способность к общению и выполнению сложных заданий, после чего снова могут заснуть [36].

Анальгетический эффект обусловлен воздействием дексмедетомидина на α_2 -адренорецепторы спинного мозга, что приводит к снижению передачи ноцицептивных сигналов [42], а также рецепторы в ядрах ствола головного мозга и таламуса [43]. Angst et al. в 2004 году провели исследование, в котором при введении терапевтических доз препарата не был получен анальгетический эффект: возможно, необходимая для анальгезии доза выше, чем седативная [44]. Однако показано, что применение дексмедетомидина совместно с опиоидами снижает необходимую дозу опиоидов на 50% при послеоперационном обезболивании у кардиохирургических больных (по сравнению с пропофолом) [45].

Воздействие дексмедетомидина на гемодинамику складывается из центрального и периферического. α_2 -адренорецепторы периферических кровеносных сосудов при активации вызывают сокращение гладкомышечных клеток сосудистой стенки, то есть вазоконстрикцию. Именно этим эффектом обусловлено кратковременное повышение артериального давления при быстром внутривенном введении дексмедетомидина (к примеру, если рекомендуемая доза в 1 мкг/кг вводится в течение менее, чем 10 минут) [36].

Центральный гемодинамический эффект дексмедетомидина развивается из-за всё той же селективности в отношении α_2 -адренорецепторов. Активация пресинаптических α_2 -адренорецепторов приводит к снижению активности симпатической системы и усилению парасимпатического воздействия на сердце и сосуды, что вызывает брадикардию и гипотензию. Описаны случаи

остановки сердца при применении препарата, в связи с чем не рекомендовано его применение у пациентов с атриовентрикулярной блокадой 2-3 степени [36].

Установлено, что дексмедетомидин не угнетает дыхание, если применяемая доза не превышает 2 мкг/кг [46]. При использовании препарата для седации пациентов в ОРИТ частота дыхательных движений, газы крови и pH её не отличаются от показателей больных, получавших плацебо [47].

Предполагается, что дексмедетомидин также играет роль в профилактике послеоперационной дрожи и обладает диуретическим эффектом, однако эти вопросы крайне мало изучены [39].

После внутривенного введения препарат быстро распределяется по тканям. Период полураспределения составляет шесть минут, период полувыведения – около 2,3 часов [37]. Биодоступность при пероральном применении невысока из-за эффекта первого прохождения, но при сублингвальном и интраназальном применении составляет 84%, что делает дексмедетомидин потенциально применимым в педиатрической практике [39]. В крови препарат связывается альбумином и α_1 -гликопротеинами.

Дексмедетомидин подвергается почти полной биотрансформации в печени, частично путём прямого глюкуронирования и метилирования, частично через систему цитохрома P450 (изоферменты CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6, CYP2C19) с образованием неактивных метаболитов. 95% препарата в виде метаболитов выводится почками, 4% – с каловыми массами и только 1% неизмененного дексмедетомидина обнаруживается в моче [47]. У пациентов с нарушениями функции печени, почек возможно снижение клиренса, что требует коррекции дозы [48]. Считается, что фармакокинетика дексмедетомидина не зависит от возраста [39].

В соответствии с инструкцией по применению, на территории Российской Федерации имеется только одно показание для данного препарата:

седация у взрослых пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии, необходимая глубина седации которых не превышает пробуждение в ответ на голосовую стимуляцию (соответствует диапазону от 0 до -3 баллов по шкале RASS).

Тем не менее, многие исследования показывают, что перечень показаний к применению может быть расширен. Описано применение дексмедетомидина:

- для премедикации [49];
- для седации в ОРИТ в течение 24 часов (хотя показана безопасность препарата и при более долгом применении) [50];
- для седации неинтубированных пациентов при чреспищеводной эхокардиографии [51], колоноскопии [52], каротидной эндартерэктомии в сознании [53], дистанционной литотрипсии [50], тонзиллэктомии у детей [54];
- в качестве адъюванта при тотальной внутривенной анестезии [55], проводниковой анестезии [56], блокады периферических нервов [57];
- интраартикулярно в артроскопической хирургии [58];
- для управляемой гипотензии [59];
- в качестве адъюванта в бариатрической хирургии [60];
- для седации детей во время компьютерной или магнитно-резонансной томографии [61].

Обсуждается возможность применения дексмедетомидина в паллиативной помощи и лечении хронической боли [39].

Наиболее часто отмечаются такие побочные эффекты дексмедетомидина, как гипо- или гипертензия (в зависимости от дозы), брадикардия, сухость во рту, тошнота. В литературе упоминаются также нарушения ритма, атриовентрикулярная блокада, тахикардия, стенокардия, отек легких, бронхоспазм, угнетение дыхания, синкопальные состояния,

нейропатии, парестезии, парезы, гиперкалиемия, лактацидоз и гипергликемия [59].

При изучении на приматах было обнаружено, что дексмедетомидин вызывает при резкой отмене абстинентный синдром, схожий с таковым при резкой отмене клонидина и проявляющийся нервозностью, головной болью, возбуждением, а также повышением артериального давления и нарастанием уровня катехоламинов в крови [39].

Показано, что дексмедетомидин обладает синергизмом с анестетиками, седативными, снотворными препаратами, опиоидными анальгетиками. При совместном применении доза соответствующего препарата должна быть снижена. Требуется осторожности сочетание дексмедетомидина с другими вазодилататорами, препаратами, обладающими отрицательным хронотропным эффектом [39].

Существует специфический антагонист дексмедетомидина – атипамезол – который активно используется в ветеринарной практике и исследуется для применения в медицине (в том числе как возможное средство лечения болезни Паркинсона) [62].

1.3. Применение дексмететомидина в кардиохирургии

В 1997 году Jalonen et al. исследовали применение дексмететомидина при операциях по поводу ИБС с применением аппарата искусственного кровообращения (АИК) и описали ряд положительных эффектов препарата: снижение стресса при интубации трахеи и во время операции, повышение стабильности гемодинамики, снижение частоты возникновения послеоперационной дрожи, увеличение диуреза. Однако было также замечено и усиление склонности к гипотензии (в т. ч. во время работы АИК). Авторы этого исследования вводили нагрузочную дозу дексмететомидина (1,5 мкг/кг) в течение 30 минут до индукции анестезии, а во время операции использовали поддерживающую дозу 0,42 мкг/кг*ч [63].

В настоящее время проведено множество исследований по применению дексмететомидина в кардиохирургии. Наиболее часто препарат интраоперационно применяется по следующей схеме: в течение 10 минут до индукции анестезии вводится нагрузочная доза (1 мкг/кг), затем седация поддерживается дозами от 0,2 до 0,7 мкг/кг*ч до окончания операции [64]. Возможны и другие методики: болюсное применение [65], кратковременная инфузия до индукции анестезии [66], снижение нагрузочной дозы с увеличением поддерживающей [67] или полный отказ от использования нагрузочной дозы [68].

Какие задачи решает дексмететомидин в кардиохирургии? Во-первых, это снижение гемодинамического ответа на неизбежный при хирургическом вмешательстве стресс. Операционная травма, интубация трахеи вызывают усиление симпатической активности, которое, в свою очередь, провоцирует развитие гипертензии и тахикардии, что приводит к увеличению потребности миокарда в кислороде и ишемии миокарда. Дексмететомидин, по данным Sulaiman et al., успешно снижает выраженность гемодинамического ответа организма на ларингоскопию и эндотрахеальную интубацию [66]. Вызываемые дексмететомидином гипотензия и брадикардия требуют

осторожности и тщательного мониторинга, однако, с другой стороны, вносят свой вклад в обеспечение гемодинамической стабильности во время операции, снижая концентрацию катехоламинов в крови [69].

Во-вторых, специалистами активно изучался возможный кардиопротективный эффект препарата. Ещё в 1996 году Roekaerts et al. показали в эксперименте на собаках, что дексмететомидин способствует сохранению перфузии ишемизированных зон миокарда и снижению кислородного дефицита, поскольку коронарная вазоконстрикция, обусловленная α_2 -адренорецепторами, более выражена в неишемизированной зоне [70]. Okada et al. в 2007 году опубликовали данные, что дексмететомидин может профилактировать ишемически-реперфузионное повреждение сердца у крыс [71]. Похожие результаты получены Yoshitomi et al. на свиньях в 2012 году: при интракоронарном введении дексмететомидина сократимость сердца улучшалась, а уровень норадреналина возрастал в меньшей степени по сравнению с контрольной группой [72].

Предполагалось, что кардиопротекция достигается за счёт дексмететомидин-опосредованного выброса оксида азота из эндотелия, активации аденозиновой миорелаксации и центрального симпатолитизиса [43], благодаря чему улучшается коронарный кровоток, снижается частота развития ишемии миокарда во время операции, а также обусловленная симпатической активностью интраоперационная сердечно-сосудистая смертность. Однако результаты клинических исследований оказались противоречивыми. Так, Tosun et al. не выявили снижения концентрации кардиальных маркёров у пациентов, получавших во время проведения АКШ дексмететомидин [67]. В другом исследовании обнаружилось, что, несмотря на снижение риска ишемии миокарда при использовании α_2 -агонистов, риск развития инфаркта миокарда и летальность не изменились [73]. Тем не менее, в последние годы выполнено несколько работ, в которых показано, что при применении дексмететомидина во время кардиохирургических операций как

с использованием АИК, так и без него, уровень тропонина I и КФК-МВ после операции снижается по сравнению с пациентами, в анестезиологическое пособие которых дексмететомидин не входил [74, 75]. Поэтому однозначного вывода о наличии у дексмететомидина кардиопротективных свойств сделать не удаётся.

Помимо того, предполагается, что благодаря отрицательному хронотропному эффекту препарат препятствует развитию аритмий. В мета-анализах продемонстрировано снижение риска развития желудочковой тахикардии, фибрилляции предсердий [64, 68, 76].

В-третьих, дексмететомидин рассматривается как препарат, способный значительно снизить частоту неврологических осложнений после кардиохирургических операций (в частности, речь идёт о неврологических осложнениях второго типа [77]). В ряде исследований было продемонстрировано снижение частоты развития послеоперационного делирия при применении дексмететомидина в качестве компонента общей анестезии и для седации в послеоперационном периоде у кардиохирургических больных [69, 76, 78-85]. Среди возможных причин этого эффекта называют отсутствие у препарата ГАМК- и холинэргической активности, минимальное угнетение дыхания, нормализацию режима сна и бодрствования, синергизм с опиоидами, приводящий к снижению потребности в них [76].

Однако на текущий момент нельзя считать нейропротективный эффект дексмететомидина однозначно доказанным. Так, в 2013 году Ji et al. не получили статистически значимых различий в частоте возникновения ПОД у больных, получавших интраоперационно дексмететомидин и не получавших его [12]. Li et al. провели аналогичное исследование в 2017 году и также не получили значимых различий, отметив, что благодаря отказу от применения бензодиазепинов и холинолитиков частота делирия была невысока в обеих группах [11].

Своё влияние на неоднозначность результатов исследований оказывают и различия в методике применения препарата: в большинстве экспериментов, доказывающих нейропротективный эффект дексметомидина, используется нагрузочная доза с дальнейшей продлённой инфузией препарата в сниженной дозировке [69, 83, 85, 86]. Но показано, что именно такая методика провоцирует увеличение риска развития основных побочных эффектов дексметомидина – гипотензии и брадикардии – которые, в свою очередь, оказывают негативное влияние на мозговой кровоток и могут привести к соответствующим последствиям [87].

Помимо вышеперечисленных преимуществ использования дексметомидина в кардиохирургии, в настоящее время ведется активное изучение возможного нефропротективного эффекта препарата, механизмами которого считают ингибирование секреции ренина, почечную вазодилатацию, усиление натрийуреза и диуреза. Так, в исследовании Ammar et al. (2016) показано, что у больных, получавших во время операции дексметомидин, в первые послеоперационные сутки значимо выше клиренс креатинина и ниже уровень цистатина С [75]. Но в исследовании 2011 года, где использовалась меньшая доза дексметомидина, значимых различий в концентрации креатинина, натрия, калия в крови получено не было [88]. Вопрос, несомненно, требует дальнейшей разработки.

Таким образом, за последние двадцать лет показаны многочисленные положительные эффекты дексметомидина в хирургии в целом и конкретно в кардиохирургии, однако по ряду вопросов исследования противоречивы. Некоторые аспекты показаны только *in vitro* либо в экспериментах на животных и не подтверждаются в клинических исследованиях. Наконец, если послеоперационное применение дексметомидина в ОРИТ освещено в литературе достаточно широко и не вызывает вопросов, то как адъювант в общей анестезии этот препарат изучен на данный момент недостаточно.

Глава 2. Материалы и методы

2.1. Дизайн исследования

Было проведено когортное ретроспективное исследование 60 историй болезни пациентов кардиохирургического отделения городской многопрофильной больницы №2 в 2016-2018 гг. Критериями включения в исследование являлись: проведение планового изолированного аортокоронарного шунтирования, сохранённая фракция выброса (не менее 50% по Simmons), возраст пациента от 18 до 89 лет, отсутствие в анамнезе психических расстройств и деменции. Всем пациентам было выполнено аортокоронарное шунтирование в условиях многокомпонентной комбинированной анестезии с искусственной вентиляцией лёгких.

2.2. Анестезиологическое обеспечение операции

Вечером накануне операции все больные получали премедикацию: 2 мг феназепама, 40 мг кваматела per os. При этом для профилактики периоперационной ишемии миокарда и синдрома отмены все больные продолжали принимать назначенные ранее антиангинальные и антигипертензивные препараты.

После доставления пациента в операционную обеспечивался периферический венозный доступ путём катетеризации поверхностных вен предплечья, артериальный доступ путём катетеризации лучевой артерии. В течение всего времени пребывания больного в операционной проводился непрерывный мониторинг артериального давления, электрокардиограммы в пяти отведениях, частоты сердечных сокращений, насыщения капиллярной крови кислородом (сатурации) методом пульсоксиметрии, центральной и периферической температуры, почасового диуреза, BIS-мониторинг, капнометрия и мониторинг МАК севофлурана. Индукция в анестезию осуществлялась внутривенной инфузией пропофола (1,2-1,8 мкг/кг) по целевой концентрации, внутривенным введением фентанила (7-10 мкг/кг) и рокурония бромидом (0,6 мг/кг). После индукции выполнялась оротрахеальная интубация термопластическими трубками №7-9 и катетеризация верхней полой вены по методу Сельдингера.

Пациенты были разделены на две равновеликие сравнимые группы. Пациентам из первой группы (группы дексмететомидина) с момента установки центрального венозного катетера и до истечения двух часов после окончания операции вводили дексмететомидин в дозировке 0,5 мкг/кг*ч.

Поддержание анестезии проводилось севофлураном, фентанилом и рокурония бромидом. У пациентов, которым операция выполнялась с применением АИК, на время его работы поддержание анестезии обеспечивалось также пропофолом, фентанилом и рокурония бромидом.

Искусственная вентиляция лёгких проводилась по полузакрытому контуру дыхательным аппаратом Fabius plus Dräger в режиме IPPV в условиях нормовентиляции ($\text{PaCO}_2 = 35\text{--}36$ мм. рт. ст.) кислородно-воздушной смесью с FiO_2 0,4-0,6 и контролем концентрации газов (O_2 , EtCO_2 , севофлурана) на вдохе и на выдохе. Мониторинг показателей газообмена, оксигенации и механики дыхания осуществлялся на основе данных встроенного газоанализатора наркозного аппарата и анализа газового состава крови.

Все пациенты получали инфузионную терапию кристаллоидными растворами. Проведение инфузионной терапии было основано на показателях гемодинамики, центрального венозного давления, темпа диуреза. При возникновении гипотонии, не корригируемой инфузионной терапией, использовались инотропные препараты (дофамин, норадреналин), дозы которых подбирались индивидуально в зависимости от гемодинамических потребностей пациента, и вводились через шприцевые инфузоматы Perfusor Compact (B.Braun Melsungen AG, Германия).

36 больным оперативное вмешательство было выполнено на работающем сердце с помощью вакуумного стабилизатора тканей миокарда «Octopus». Остальным пациентам проводилось искусственное кровообращение аппаратами с роликовыми насосами и пузырьковыми оксигенаторами, осуществлялась гипотермическая перфузия со снижением температуры тела до 34°C , во время основного этапа операции – интермиттирующая холодовая кровяная кардиopleгия стандартным раствором для внутрикоронарных перфузий с объемной скоростью, рассчитанной на площадь поверхности тела, и перфузионным индексом 2,4-2,6 л/мин.

После проведения операции все пациенты доставлялись в ОРИТ в состоянии медикаментозного сна на искусственной вентиляции лёгких. Введение дексметомидина пациентам соответствующей группы продолжалось в течение двух часов. Пациентам контрольной группы седация

проводилась пропофолом в дозировке 100-130 мг/ч. Экстубация выполнялась после стабилизации гемодинамики пациента, восстановления сознания, мышечного тонуса, способности к самостоятельному дыханию, при отсутствии признаков кровотечения.

2.3. Оценка показателей

У всех больных оценивались:

- 1) Сопутствующие заболевания (коморбидность);
- 2) Длительность анестезии и длительность операции;
- 3) Показатели гемодинамики: среднее артериальное давление, частота сердечных сокращений;
- 4) Потребность в инотропной (дофамин) и вазопрессорной (норадреналин) поддержке;
- 5) Наличие послеоперационного делирия, его длительность и количество баллов по шкале Nu-DESC;
- 6) Длительность продлённой искусственной вентиляции лёгких;
- 7) Длительность пребывания в ОРИТ и в стационаре.

Для диагностики делирия применялась шкала Nu-DESC, приведённая в первой главе. Положительным считался результат ≥ 2 баллов. Для оценки коморбидности пациентов применялся индекс коморбидности Чарлсон (таблица 4).

Таблица 4

Расчёт индекса коморбидности Чарлсон [89]

Баллы	Заболевания
1	<ul style="list-style-type: none">– инфаркт миокарда;– застойная сердечная недостаточность;– заболевания периферических артерий;– цереброваскулярные заболевания;– деменция;– хронические заболевания лёгких;– системные заболевания соединительной ткани;– язвенная болезнь;– поражение печени лёгкой степени;– сахарный диабет;
2	<ul style="list-style-type: none">– гемиплегия;

	<ul style="list-style-type: none"> – заболевания почек умеренной или тяжелой степени; – сахарный диабет с поражением органов-мишеней; – злокачественные новообразования без метастазирования; – лейкозы; – лимфопролиферативные заболевания;
3	– поражение печени умеренной или тяжёлой степени;
6	<ul style="list-style-type: none"> – злокачественные новообразования с метастазированием; – синдром приобретённого иммунодефицита.
+1 балл за каждые 10 лет жизни после 40 лет (например, 40-49 лет – 1 балл, 50-59 лет – 2 балла и т.д.)	
Сумма баллов	10-летняя выживаемость, %
0	99
1	96
2	90
3	77
4	53
5	21

2.4. Статистическая обработка результатов

Полученные данные были обработаны методами параметрического и непараметрического анализа с использованием программы STATISTICA 13.3 (разработчик – StatSoft.Inc).

Количественные данные проверялись на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). Для сравнения этих величин рассчитывался t -критерий Стьюдента по следующей формуле:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$$

где M_1 и M_2 – сравниваемые средние величины, m_1 и m_2 – стандартные ошибки средних величин, соответственно. Полученные значения t -критерия Стьюдента сравнивались с критическими значениями. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Количественные показатели, распределение которых отличалось от нормального, описывались с указанием значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1 - Q_3). При сравнении их использовался U -критерий Манна-Уитни. Для этого из обеих сопоставляемых выборок составляли единый ряд, ранжированный по степени нарастания признака, а затем разделяли его на два ряда (из единиц первой и второй выборок соответственно), и в каждом отдельно подсчитывали сумму рангов, после чего рассчитывали значение U -критерия по следующей формуле:

$$U = n_1 \cdot n_2 + \frac{n_x \cdot (n_x + 1)}{2} - T_x$$

где n_1 – количество элементов в первой выборке, n_2 – количество элементов во второй выборке, n_x – количество элементов в большей выборке, T_x – сумма рангов в большей выборке. Рассчитанные значения U-критерия Манна-Уитни сравнивались с критическими при заданном уровне значимости $p < 0,05$. Если рассчитанное значение U было равно или меньше критического, различия признавались статистически значимыми.

Номинальные данные описывались абсолютными значениями и процентными долями. Сравнение номинальных данных проводилось следующим образом: составлялась четырёхпольная таблица сопряжённости. Поскольку в одной из ячеек таблицы число ожидаемых наблюдений было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера, который рассчитывался по формуле:

$$P = \frac{(A + B)! \cdot (C + D)! \cdot (A + C)! \cdot (B + D)!}{A! \cdot B! \cdot C! \cdot D! \cdot N!}$$

где A, B, C, D – фактические количества наблюдений в ячейках таблицы сопряженности, N – общее число исследуемых, ! – факториал, который равен произведению числа на последовательность чисел, каждое из которых меньше предыдущего на 1. Различия признавались статистически значимыми при значении точного критерия Фишера P менее 0,05 [90].

2.5. Общая характеристика пациентов

Все полученные количественные данные были проверены на соответствие нормальному распределению. По результатам проверки при помощи критерия Шапиро-Уилка только данные о возрасте и индексе массы тела оказались распределены нормально ($p > 0,05$), что отражено в таблице 5.

Таблица 5

Соответствие выборок данных нормальному распределению

Параметр		Критерий Шапиро-Уилка	p
<i>Возраст</i>		0,971	0,171
<i>Индекс массы тела</i>		0,981	0,485
Индекс коморбидности Чарлсон		0,959	0,040
Длительность анестезии		0,796	< 0,001
Длительность операции		0,774	< 0,001
Среднее артериальное давление	при индукции анестезии	0,918	0,036
	через 15 минут от начала операции	0,944	0,008
	при окончании операции	0,957	0,033
Частота сердечных сокращений	при индукции анестезии	0,954	0,025
	через 15 минут от начала операции	0,944	0,007
	при окончании операции	0,985	0,015
Количество дофамина		0,903	< 0,001
Количество норадреналина		0,548	< 0,001
Оценка по шкале Nu-DESC		0,656	< 0,001
Длительность ИВЛ		0,293	< 0,001
Количество дней в стационаре		0,955	0,026
Количество дней в ОРИТ		0,613	< 0,001

Показатели, характеризующие выборку пациентов в целом, представлены в таблице 6.

Таблица 6

Характеристика больных, включённых в исследование

Показатель	Значение
Количество больных	60
Мужчины : женщины	42 : 18
Возраст, $M \pm SD$, лет	$67,4 \pm 9,9$
Индекс массы тела, $M \pm SD$, $\text{кг}/\text{м}^2$	$26,8 \pm 3,3$
Индекс коморбидности Чарлсон, $Me [Q_1; Q_3]$, баллов	5,0 [4,0; 6,0]
Длительность анестезии, $Me [Q_1; Q_3]$, минут	167,5 [151,5; 200,0]
Длительность операции, $Me [Q_1; Q_3]$, минут	137,5 [120,0; 165,0]

Пациенты были разделены на две равновеликие группы: группу дексмедетомидина и контрольную. Группы были сравнимы по полу, возрасту, коморбидности, длительности анестезии и оперативного вмешательства (таблица 7).

Таблица 7

Сравнение групп больных по полу, возрасту, индексу массы тела, коморбидности, длительности оперативного вмешательства и анестезии

	Группа дексмедетомидина	Контрольная группа	p , двусторонний критерий Фишера
Мужчины : женщины	23 : 7	19 : 11	0,399
	Группа дексмедетомидина	Контрольная группа	p , t -критерий
	$M \pm SD$ (min – max)	$M \pm SD$ (min – max)	
Возраст, лет	$65,8 \pm 9,6$ (46,0 – 80,0)	$69,0 \pm 9,9$ (49,0 – 86,0)	0,202
Индекс массы тела, $\text{кг}/\text{м}^2$	$26,6 \pm 2,9$ (20,2 – 31,6)	$26,9 \pm 3,7$ (21,1 – 37,3)	0,776

	Группа дексмедетомидина	Контрольная группа	p, U-тест
	Me [Q ₁ ; Q ₃] (min – max)	Me [Q ₁ ; Q ₃] (min – max)	
Индекс коморбидности Чарлсон, баллов	5,0 [3,0; 6,0] (1,0 – 8,0)	5,5 [5,0; 6,0] (2,0 – 9,0)	0,050
Длительность анестезии, минут	165,0 [153,0; 200,0] (120,0 – 365,0)	172,5 [150,0; 200,0] (110,0 – 440,0)	0,883
Длительность операции, минут	135,0 [123,0; 170,0] (90,0 – 335,0)	142,5 [120,0; 160,0] (75,0 – 410,0)	0,947

Глава 3. Результаты и обсуждение

3.1. Послеоперационный делирий

Всего у исследуемых больных по данным дневников наблюдения в ОРИТ было выявлено 8 случаев развития послеоперационного делирия: 1 в группе дексмететомидина и 8 – в контрольной группе, что составляет 1,7% и 11,7% от общего числа пациентов соответственно. Статистическая значимость полученного результата оценивалась с помощью точного критерия Фишера (таблица 8).

Таблица 8

Расчёт точного критерия Фишера для частоты развития делирия у пациентов в группах

	Делирий	Отсутствие делирия	Всего
Группа дексмететомидина	1	29	30
% от общего	1,67%	48,33%	50,00%
Контрольная группа	8	22	30
% от общего	13,33%	36,67%	50,00%
Сумма по столбцам	9	51	60
% от общего	15,00%	85,00%	
Двусторонний критерий Фишера			P = 0,0257

Значение точного критерия Фишера соответствует уровню значимости p , следовательно, $p < 0,05$.

Результаты проведённого исследования согласуются с данными зарубежных и отечественных авторов [11, 12, 69, 80, 83, 85, 86]. Так, в группе дексмететомидина частота развития послеоперационного делирия составила 3,33% – в 8 раз ниже, чем в контрольной группе (26,7%). В исследовании Гороховатского и соавторов (2016) частота развития делирия при применении дексмететомидина снизилась с 9,2% до 2,8% [83], в исследовании Шевченко и

соавторов (2018) – с 9,2 до 2,7% [79]. Однако в данных работах дексмедетомидин применялся в другом режиме: нагрузочная доза (1 мкг/кг) в течение 10 минут до индукции анестезии, затем 0,2-0,4 мкг/кг*ч до окончания операции. Аналогичные результаты при применении дексмедетомидина по данной методике подтверждены мета-анализами 2016, 2018, 2019 гг. [14, 69, 74, 76, 78].

Исходя из полученных результатов, можно говорить о том, что даже в невысоких дозах (0,5 мкг/кг*ч) дексмедетомидин эффективен для профилактики делирия. Возможность снизить необходимое для достижения необходимого результата количество препарата позволит сократить затраты на одного пациента, а значит – увеличить доступность данного метода профилактики ПОД. Однако необходимы дальнейшие исследования для оценки эффективности препарата в зависимости от дозы, поскольку в данной работе (как и в других, опубликованных на данный момент) не проводилось непосредственное сравнение результатов в зависимости от методики применения и дозировки дексмедетомидина.

Диагностика ПОД осуществлялась при помощи шкалы Nu-DESC. У 9 пациентов из исследуемых (15,00%) результат теста оказался положительным, т.е. количество баллов по данной шкале составило ≥ 2 . 34 пациента (56,67%) набрали при оценивании 0 баллов. Оставшиеся 17 пациентов (28,33%) получили оценку в 1 балл, что соответствует мягкому нарушению одной из исследуемых психических функций (таблица 9).

Таблица 9

Оценка по шкале Nu-DESC по группам

Баллы по шкале Nu-DESC	Группа дексмедетомидина (%)	Контрольная группа (%)
0	23	11
1	6	11
≥ 2	1	8

В группе дексмедетомидина послеоперационный делирий развивался у одного пациента, продолжался в течение 10 часов и был купирован внутривенным введением 1 мл 0,5% раствора галоперидола.

В контрольной группе отмечено 8 случаев развития послеоперационного делирия длительностью от 18 до 48 часов. Для купирования также применялся раствор галоперидола, вводимый внутривенно, в одном случае был применён тиоридазин в дозировке 50 мг per os.

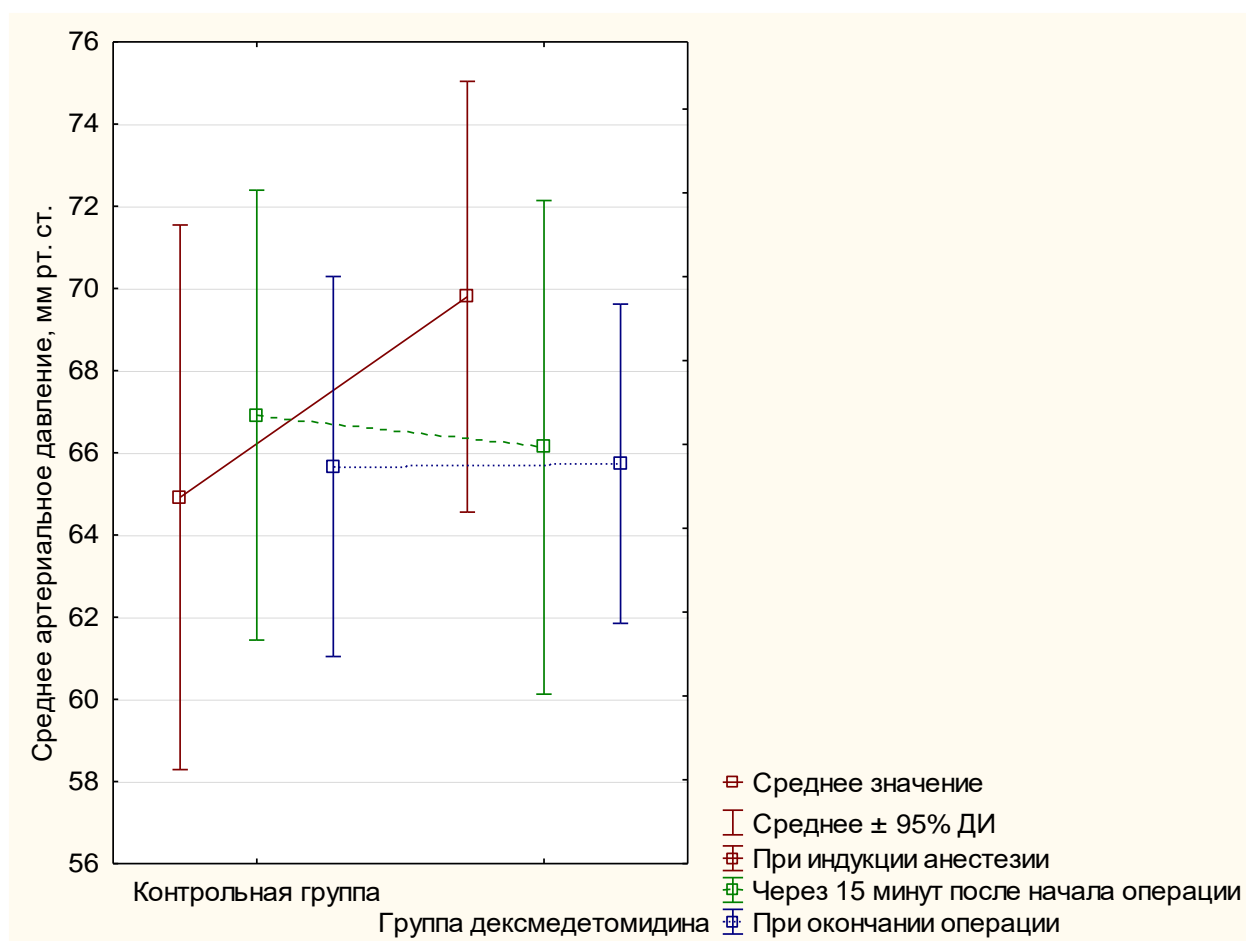
К сожалению, из-за малого количества случаев делирия у пациентов в группе дексмедетомидина не удалось сравнить длительность делирия в группах, как и количество необходимого для его лечения препарата.

3.2. Гемодинамика, инотропная и вазопрессорная поддержка

Для оценки влияния дексмедетомидина, применяемого в соответствии с описанной во второй главе схемой, на гемодинамику, между группами пациентов было проведено сравнение величины среднего артериального давления и частоты сердечных сокращений во время индукции анестезии, через 15 минут от начала и на момент окончания её. Полученные данные о среднем артериальном давлении представлены на рис. 1 и в таблице 10, о частоте сердечных сокращений – на рис. 2 и в таблице 11.

Рисунок 1

Сравнение групп пациентов по величине среднего артериального давления

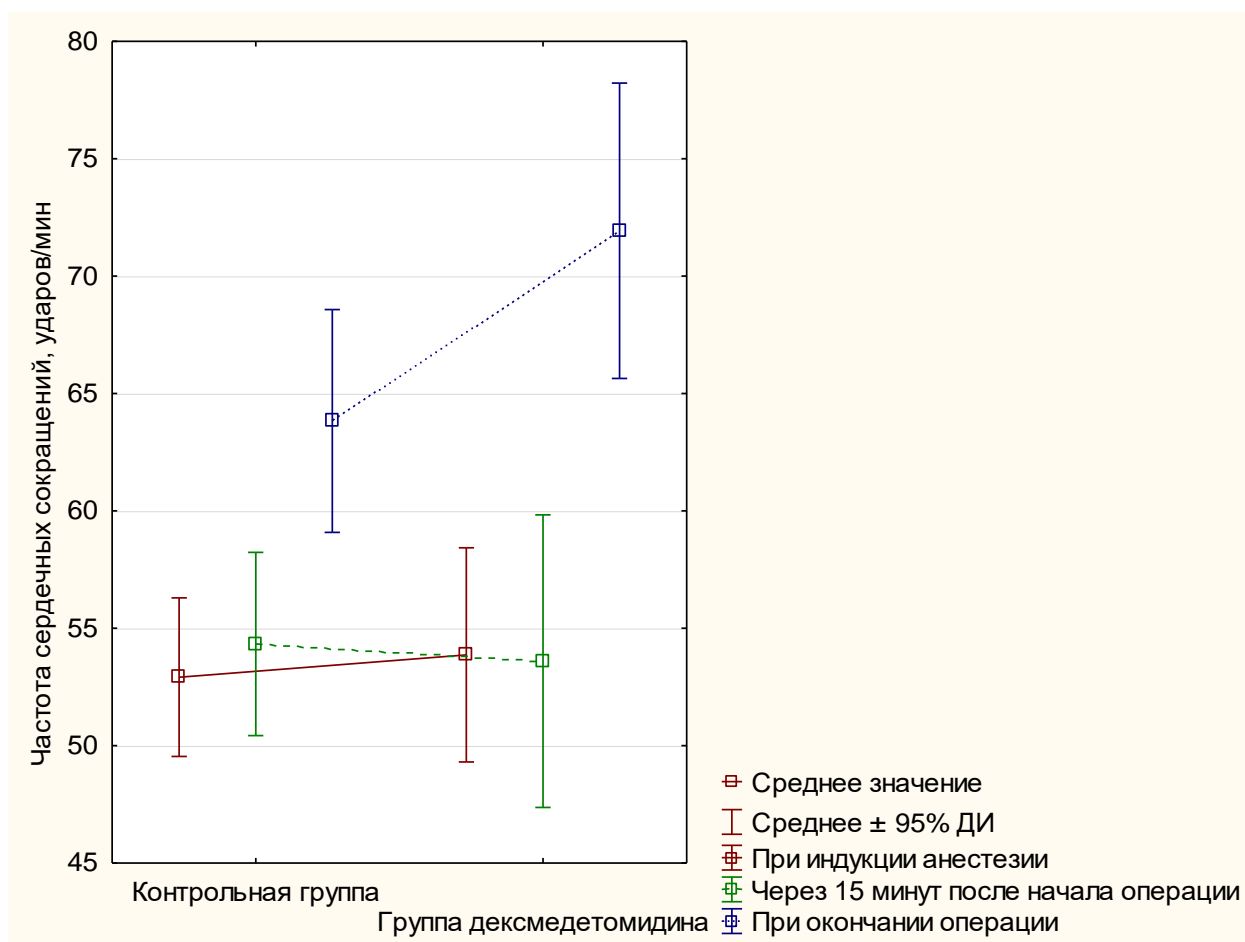


Сравнение групп пациентов по величине среднего артериального давления

Среднее артериальное давление	Группа дексмететомидина	Контрольная группа	p, U-тест
	Me [Q ₁ ; Q ₃] (min – max), мм рт. ст.	Me [Q ₁ ; Q ₃] (min – max) мм рт. ст.	
При индукции анестезии	68,0 [61,0; 76,0] (60,0 – 88,0)	61,5 [60,0; 69,0] (50,0 – 87,0)	0,128
Через 15 минут от начала операции	67,0 [57,0; 76,0] (50,0 – 84,0)	64,5 [61,0; 72,0] (53,0 – 82,0)	0,788
На момент окончания операции	68,0 [60,0; 69,0] (51,0 – 75,0)	64,5 [60,0; 70,5] (55,0 – 80,0)	0,788

Рисунок 2

Сравнение групп пациентов по частоте сердечных сокращений



Сравнение групп пациентов по частоте сердечных сокращений

Частота сердечных сокращений	Группа дексмедетомидина	Контрольная группа	p, U-тест
	Me [Q ₁ ; Q ₃] (min – max), ударов/мин	Me [Q ₁ ; Q ₃] (min – max) ударов/мин	
При индукции анестезии	51,0 [47,0; 61,0] (43,0 – 70,0)	52,0 [50,0; 56,0] (44,0 – 63,0)	1,000
Через 15 минут от начала операции	50,0 [44,0; 60,0] (38,0 – 76,0)	53,0 [50,0; 58,0] (46,0 – 68,0)	0,574
На момент окончания операции	68,0 [63,0; 76,0] (60,0 – 99,0)	65,5 [58,0; 69,0] (50,0 – 76,0)	0,091

В связи с состоянием сердечно-сосудистой системы, воздействием общей анестезии, тяжестью оперативного вмешательства зачастую при проведении аортокоронарного шунтирования для коррекции гипотонии требуется применение инотропных и вазопрессорных препаратов. Для косвенной оценки влияния дексмедетомидина на гемодинамические параметры группы пациентов также сравнивались по применяемым интраоперационно дозам дофамина и норадреналина соответственно. Инотропная и вазопрессорная поддержка требовалась не всем пациентам, что отражено в таблице 12.

Таблица 12

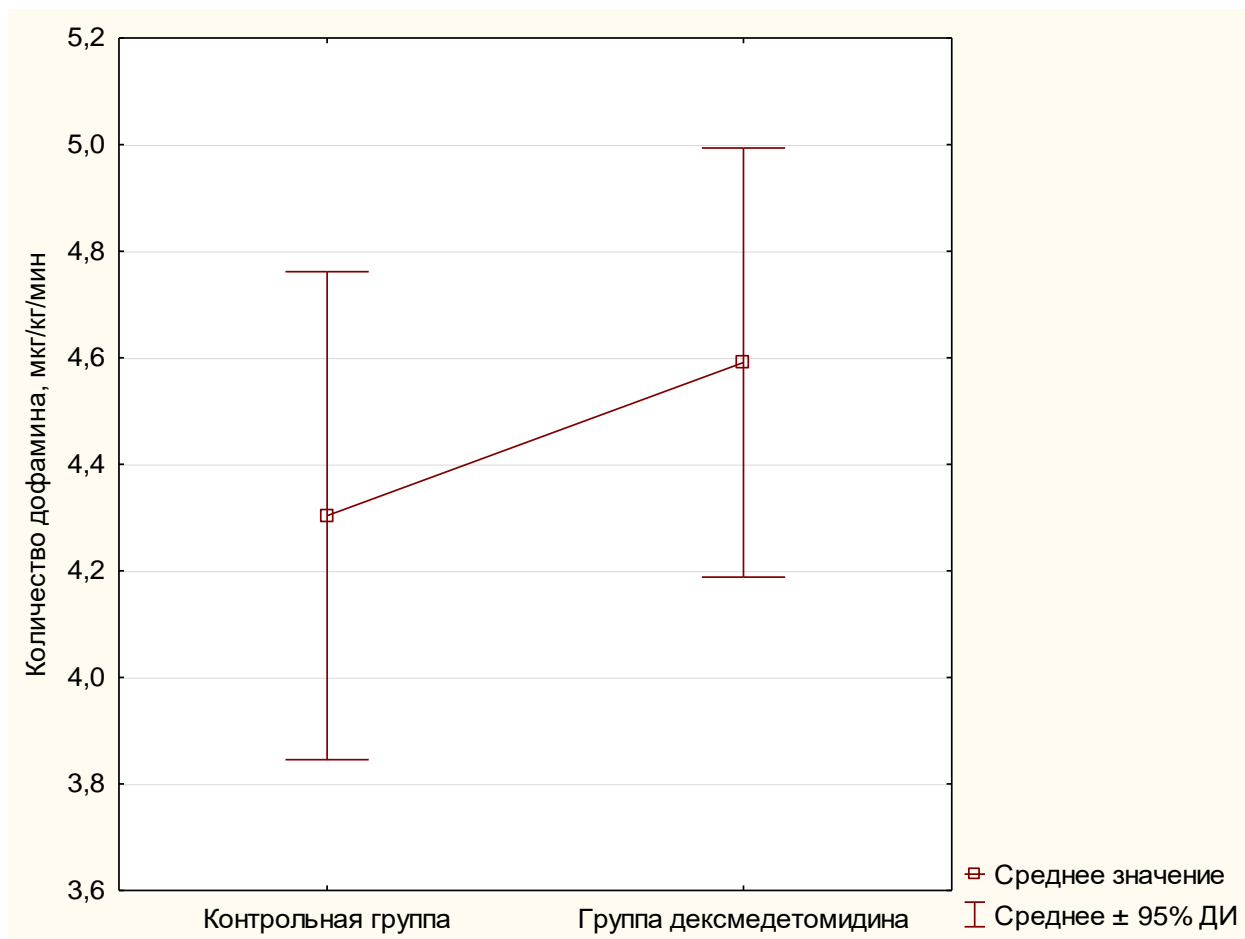
Сравнение групп пациентов по получаемой инотропной и вазопрессорной поддержке

Препарат	Группа дексмедетомидина (%)	Контрольная группа (%)
Дофамин	28 (93,33%)	22 (73,33%)
Норадреналин	10 (33,33%)	14 (46,67%)
Всего	29 (96,67%)	28 (93,33%)

Полученные результаты представлены на рис. 3 (дофамин) и 4 (норадреналин).

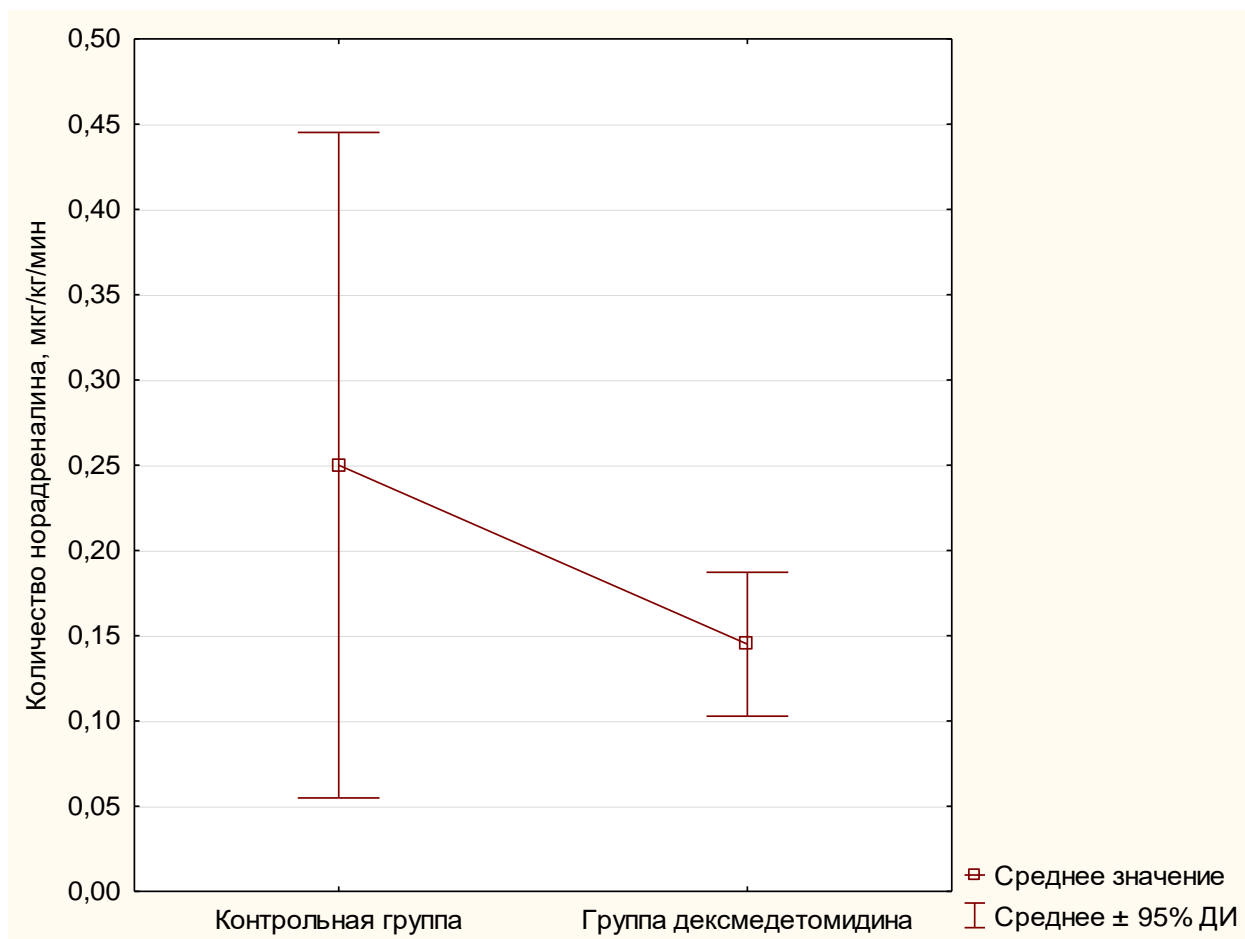
Рисунок 3

Сравнение групп пациентов по потребности в инотропной поддержке



Медианные дозы дофамина составили 4,25 (интерквартильный размах от 4,00 до 5,00 мкг/кг*мин) и 5,00 мкг/кг*мин (интерквартильный размах от 3,50 до 5,00 мкг/кг*мин) для группы дексмететомидина и контрольной группы соответственно. $p=0,395$, что подтверждает отсутствие статистически значимой разницы между группами по данному показателю.

Сравнение групп пациентов по потребности в вазопрессорной поддержке



Медианная доза норадреналина составила в группе дексмететомидина 0,10 мкг/кг*мин с интерквартильным размахом от 0,10 до 0,20 мкг/кг*мин; в контрольной группе – 0,20 мкг/кг*мин, интерквартильный размах от 0,10 до 0,20 мкг/кг*мин. Различия между группами статистически не значимы ($p=0,292$).

Угнетение гемодинамики пациента негативно влияет, в частности, на кровообращение в сосудах головного мозга, крайне чувствительного к гипоксии, а значит, помимо прочего, ведёт к повышению риска развития неврологических осложнений. Поэтому гипотония и брадикардия – наиболее частые побочные эффекты дексмететомидина, обусловленные воздействием

на центральные α_2 -адренорецепторы (как и его седативный эффект) – вызывают особую тревогу при применении препарата. Эти осложнения неоднократно отмечаются в зарубежных исследованиях, к примеру, Tosun et al. (2013) и Sheikh et al. (2018).

Так, Tosun et al. отмечают, что после введения дексмететомидина значительно снижается систолическое артериальное давление (106 мм рт. ст. против 124 мм рт. ст. у контрольной группы), хотя через 2 часа после окончания инфузии показатели обеих групп выравниваются [67]. У пациентов, получавших дексмететомидин в работе Sheikh et al., среднее артериальное давление оказалось ниже, чем у контрольной группы (получавшей пропофол), начиная от индукции анестезии и до конца операции [86].

Однако в данном исследовании группы пациентов не отличались ни по величине среднего артериального давления, ни по частоте сердечных сокращений. Эти расхождения могут объясняться тем, что в вышеприведённых работах использовались другая схема введения дексмететомидина: нагрузочная доза 0,5-1,0 мкг/кг*ч в течение 10 минут, далее введение препарата со скоростью 0,2-0,6 мкг/кг*ч до окончания операции [67, 86]. Следовательно, угнетению гемодинамики способствует именно нагрузочная доза, а отказ от её использования повышает безопасность препарата, при этом сохраняются его профилактические свойства в отношении послеоперационного делирия.

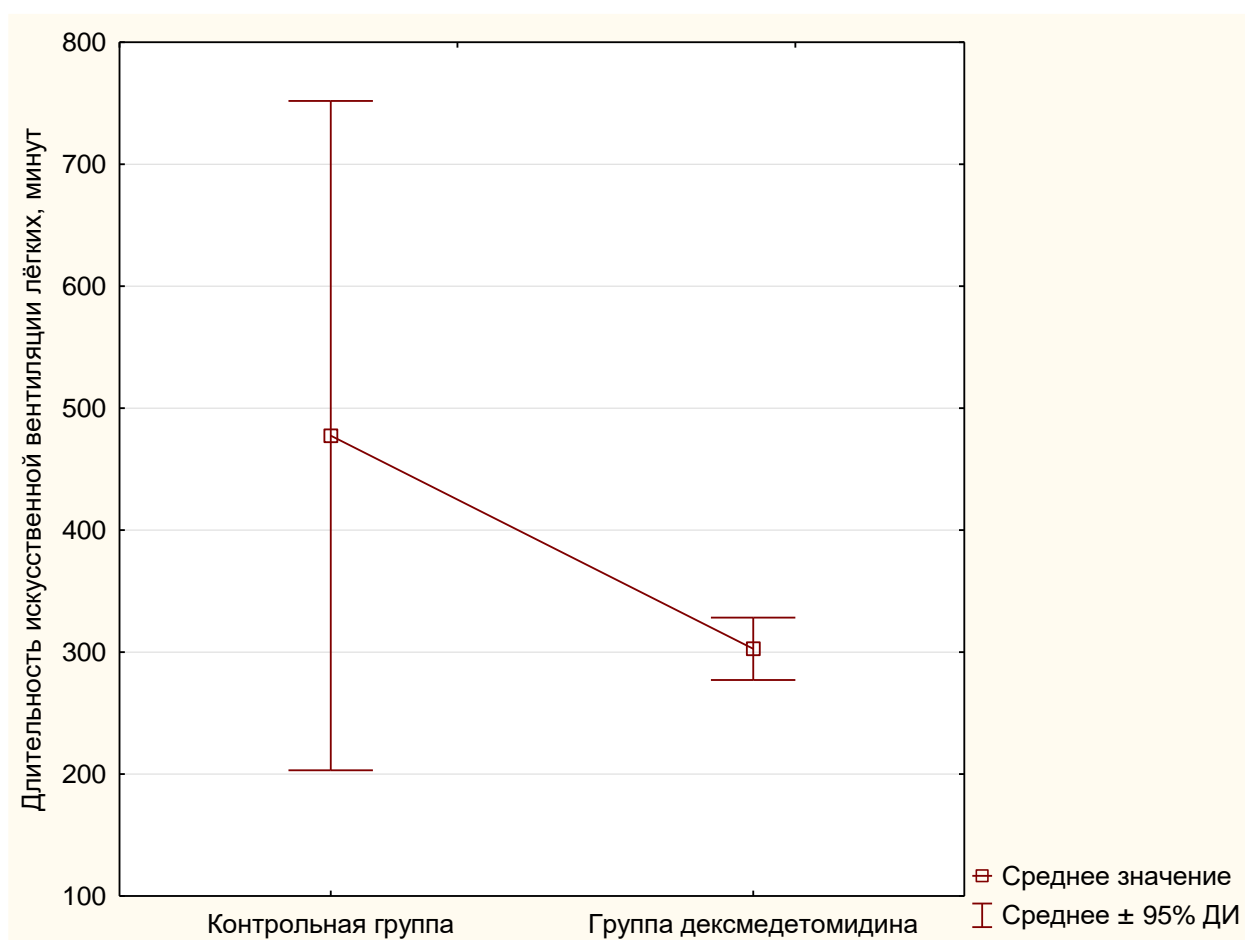
Согласно полученным данным, дексмететомидин также не требует увеличения доз инотропных и/или вазопрессорных препаратов, что косвенно подтверждает гипотезу об отсутствии угнетения гемодинамики при его применении. Аналогичные результаты были получены в 2018 году Sheikh T. A. et al. [86].

3.3. Искусственная вентиляция лёгких

Одним из преимуществ дексмедетомидина над другими седативными препаратами считается его минимальное влияние на дыхательную функцию пациента. Для подтверждения этого тезиса было проведено сравнение групп пациентов по длительности искусственной вентиляции лёгких. Результаты сравнения представлены на рис. 5.

Рисунок 5

Сравнение групп пациентов по длительности искусственной
вентиляции лёгких



Медианное значение в группе дексмедетомидина равно 292,5 минутам; интерквартильный размах составил от 240 до 345 минут. В контрольной группе медиана оказалась равна 282,5 минутам с интерквартильным размахом

от 245 до 360 минут. При сравнительном анализе статистически значимых различий не обнаружено ($p=0,947$).

Продолжительное пребывание на искусственной вентиляции лёгких приводит к повышению риска развития инфекционных осложнений, требует седации для синхронизации больного с аппаратом (а значит, увеличивает потребность в инфузионной терапии и инотропной поддержке) и продлевает время пребывания больного в ОРИТ. Если до 90-х годов XX века нормой было рутинное назначение пациентам на ИВЛ больших доз седативных средств, анальгетиков и миорелаксантов, то сейчас в хирургии распространён противоположный подход – fast-track [91]. Важной частью этого подхода является быстрая экстубация, которая способствует быстрой нормализации психических функций, ранней активизации больного, раннему началу энтерального питания, а кроме того, снижает финансовые затраты на пациента (за счёт снижения сроков госпитализации в отделениях реанимации, исключения потребности в специально обученном персонале, оборудовании, определенных препаратах) и увеличивает оборот плановой хирургической, реанимационной койки. Развитие послеоперационных осложнений, в частности, послеоперационного делирия, способствует продлению пребывания пациента на ИВЛ, а значит, и в ОРИТ.

По данным зарубежных авторов, при применении дексметомидина снижается необходимая пациенту доза опиоидов, угнетающих дыхание, что может способствовать более ранней экстубации [86, 93]. Более того, препарат может быть использован для продлённой инфузии в ОРИТ, при этом выполнение экстубации возможно без прерывания инфузии [92].

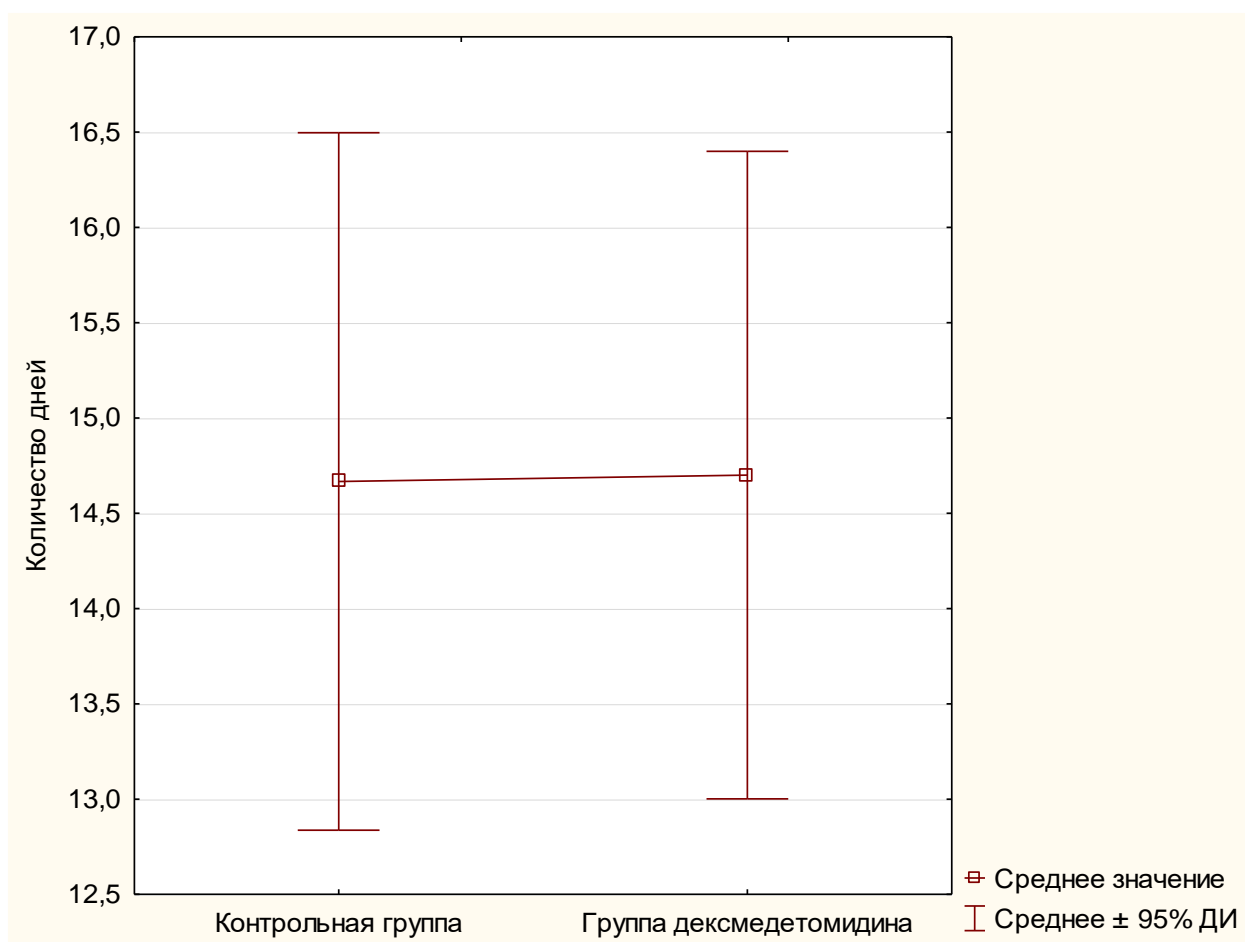
К сожалению, согласно полученным результатам, дексметомидин, хоть и не продлевает длительность ИВЛ у пациента, но и не снижает её. По всей видимости, большее влияние на этот показатель оказывает последующая седация в ОРИТ – показано, что послеоперационная седация дексметомидином приводит к более ранней экстубации [93].

3.4. Длительность пребывания в ОРИТ и госпитализации

При сравнении длительности пребывания в стационаре и ОРИТ пациентов из группы дексмедетомидина и контрольной группы были получены следующие результаты (рис. 6 и 7, таблица 13).

Рисунок 6

Сравнение групп пациентов по длительности госпитализации



Сравнение групп пациентов по продолжительности пребывания в
отделении реанимации и интенсивной терапии

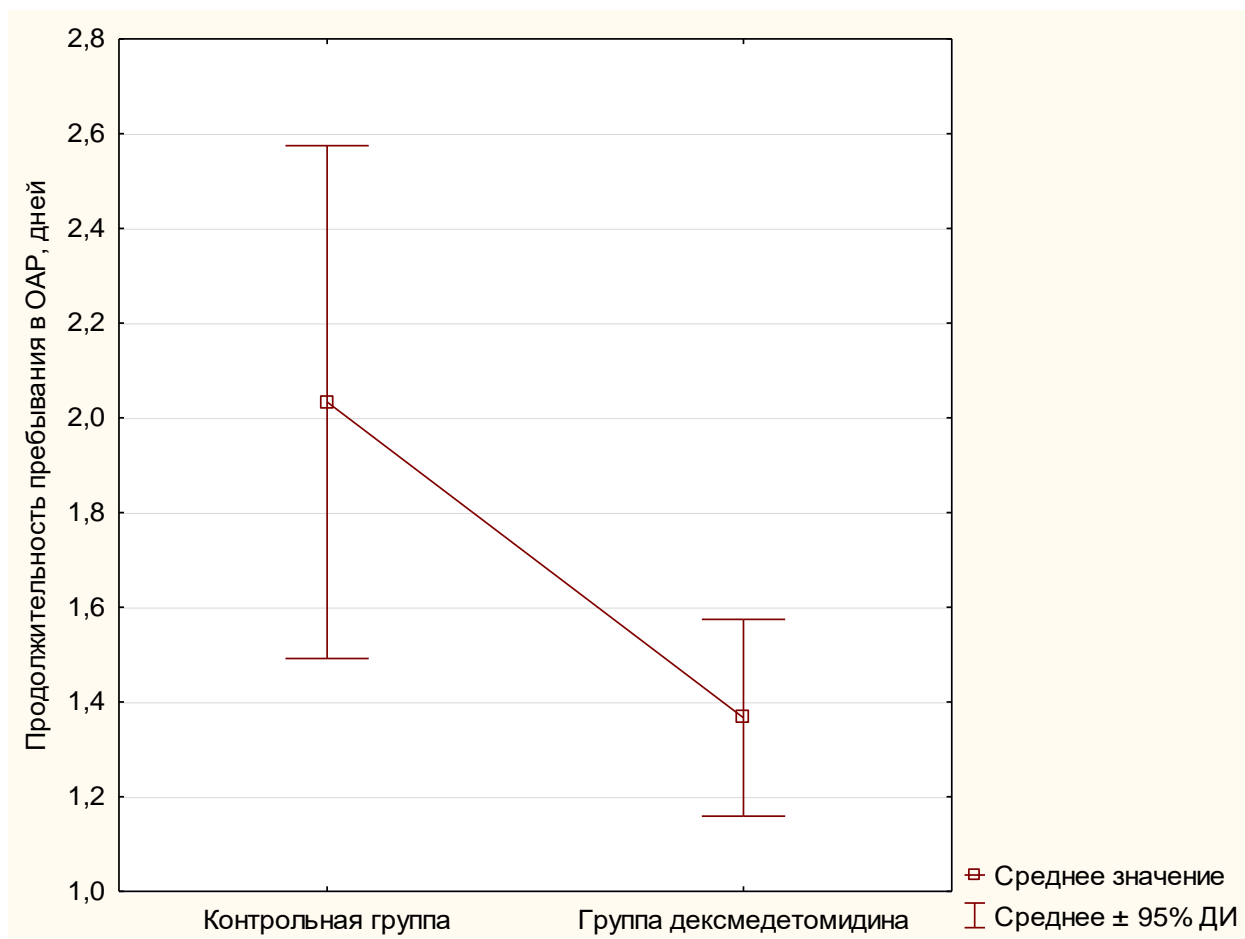


Таблица 13

Сравнение групп пациентов по длительности госпитализации и
продолжительности пребывания в ОРИТ

Параметр		Группа дексмететомидина	Контрольная группа	p, U- тест
		Me [Q ₁ ; Q ₃] (min – max)	Me [Q ₁ ; Q ₃] (min – max)	
Количество дней, проведённых:	в ОРИТ	1,0 [1,0; 2,0] (1,0 – 3,0)	2,0 [1,0; 2,0] (1,0 – 8,0)	0,050
	в стационаре	14,0 [12,0; 17,0] (8,0 – 27,0)	15,0 [11,0; 17,0] (7,0 – 29,0)	0,965

В многочисленных исследованиях [8-10] продемонстрировано, что развитие делирия в послеоперационном периоде приводит к продлению времени пребывания в ОРИТ и времени госпитализации, а значит – к увеличению стоимости лечения. Поскольку дексмететомидин, как было показано в предыдущих разделах, снижает частоту развития послеоперационного делирия, не угнетает гемодинамику и не продлевает длительность искусственной вентиляции лёгких у пациента, можно было бы предположить, что, благодаря данным свойствам препарата, при его применении длительность госпитализации снизится, как и количество дней, проведённых пациентом в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Однако из полученных нами данных следует, что дексмететомидин не оказывает влияния ни на продолжительность госпитализации, ни на длительность пребывания в ОРИТ. Эти выводы согласуются с данными мировой литературы [14, 64, 84]. Так, в 2016 году Geng et al. был проведён мета-анализ 14 исследований, включавших кардиохирургических пациентов, которым во время операции вводился дексмететомидин, другие седативные препараты или плацебо. При анализе обнаружилось, что, хотя в нескольких исследованиях показано снижение продолжительности пребывания пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии при применении дексмететомидина, высокая гетерогенность этих результатов не позволяет сделать однозначный вывод и требует проведения дальнейших исследований [76].

Заключение

Периоперационная инфузия дексметомидина приводит к статистически значимому снижению риска развития послеоперационного делирия – частого в кардиохирургии осложнения, профилактика которого способствует снижению инвалидизации и смертности пациентов, времени их госпитализации и пребывания в ОРИТ, а значит – стоимости лечения.

Применение дексметомидина в невысоких дозах (0,5 мкг/кг*мин), без использования нагрузочной дозы благоприятно для интраоперационной гемодинамики, не вызывает наиболее частых для данного препарата осложнений – брадикардии и гипотензии, не требует дополнительной инотропной и/или вазопрессорной поддержки.

Благодаря минимальному влиянию на дыхание дексметомидин не продлевает искусственную вентиляцию лёгких у пациента, а значит, и время его пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии. Однако не подтвердилась гипотеза о том, что применение дексметомидина может снижать длительность нахождения пациента в ОРИТ и стационаре – различия между группами оказались статистически не значимы.

Таким образом, дексметомидин может применяться в анестезиологическом пособии при проведении аортокоронарного шунтирования у пациентов с высоким риском развития послеоперационного делирия как средство профилактики его возникновения.

Выводы

1. Интраоперационное применение дексмететомидина снижает частоту возникновения послеоперационного делирия у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование, с 26,7% до 3,3%.

2. При использовании дексмететомидина в дозировке 0,5 мкг/кг*ч без нагрузочной дозы препарат не оказывает достоверного влияния на гемодинамику и не требует увеличения инотропной и/или вазопрессорной поддержки.

3. Интраоперационная инфузия дексмететомидина не приводит к достоверному увеличению сроков продлённой искусственной вентиляции лёгких у пациента.

4. Дексмететомидин не влияет на сроки пребывания пациента в ОРИТ и длительность госпитализации.

Список литературы

- 1) Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 / G. A. Roth [et al.] // The Lancet. – 2018. – Vol. 392, № 10159. – P. 1736-1788.
- 2) 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization / F. J. Neumann [et al.] // European heart journal. – 2019. – Vol. 40, № 2. – P. 87-165.
- 3) Association of postoperative complications and outcomes following coronary artery bypass grafting / O. K. Jawitz [et al.] // American Heart Journal. – 2020. – Vol. 222. – P. 220-228.
- 4) Fifty years of coronary artery bypass grafting / L. Melly [et al.] // Journal of thoracic disease. – 2018. – Vol. 10, № 3. – P. 1960-1967.
- 5) Neurological complications of cardiac surgery / D. L. McDonagh [et al.] // The Lancet Neurology. – 2014. – Vol. 13, № 5. – P. 490-502
- 6) Cognitive and neurologic outcomes after coronary-artery bypass surgery / O. A. Selnes [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2012. – Vol. 366, № 3. – P. 250-257.
- 7) Spence, J. The Future Directions of Research in Cardiac Anesthesiology / J. Spence, C. D. Mazer // Anesthesiology clinics. – 2019. – Vol. 37, № 4. – P. 801-813.
- 8) Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit / E. W. Ely [et al.] // JAMA. – 2004. – Vol. 291, № 14. – P. 1753-1762.
- 9) Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients / E. B. Milbrandt [et al.] // Critical care medicine. – 2004. – Vol. 32, № 4. – P. 955-962.
- 10) The impact of delirium on clinical outcomes in mechanically ventilated surgical and trauma patients / I. Lat [et al.] // Critical care medicine. – 2009. – Vol. 37, № 6. – P. 1898-1905.
- 11) Impact of dexmedetomidine on the incidence of delirium in elderly patients after cardiac surgery: a randomized controlled trial [Electronic resource] /

X. Li [et al.] // PloS one. – 2017. – Vol. 12, № 2. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170757>.

12) Perioperative dexmedetomidine improves outcomes of cardiac surgery / F. Ji [et al.] // Circulation. – 2013. – Vol. 127, № 15. – P. 1576-1584.

13) Zhang, X. Dexmedetomidine: a review of applications for cardiac surgery during perioperative period / X. Zhang, X. Zhao, Y. Wang // Journal of anesthesia. – 2015. – Vol. 29, № 1. – P. 102-111.

14) Perioperative dexmedetomidine reduces delirium after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials / M. Wu [et al.] // Journal of clinical anesthesia. – 2018. – Vol. 50. – P. 33-42.

15) European Society of Anaesthesiology: evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium / C. Aldecoa [et al.] // European Journal of Anaesthesiology. – 2017. – Vol. 34, № 4. – P. 192-214.

16) Oh, S. T. Postoperative delirium / S. T. Oh, J. Y. Park // Korean journal of anesthesiology. – 2019. – Vol. 72, № 1. – P. 4-12.

17) Delirium after coronary artery bypass graft surgery and late mortality / R. F. Gottesman et al. // Annals of neurology. – 2010. – Vol. 67, № 3. – P. 338-344.

18) Steiner, L. A. Postoperative delirium. Part 1: pathophysiology and risk factors / L. A. Steiner // European Journal of Anaesthesiology. – 2011. – Vol. 28, № 9. – P. 628-636.

19) The neuroinflammatory hypothesis of delirium / J. Cerejeira [et al.] // Acta neuropathologica. – 2010. – Vol. 119, № 6. – P. 737-754.

20) Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration / L. Qin [et al.] // Glia. – 2007. – Vol. 55, № 5. – P. 453-462.

21) Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans / A. Reichenberg [et al.] // Archives of general psychiatry. – 2001. – Vol. 58, № 5. – P. 445-452.

22) Modifiable and nonmodifiable risk factors for postoperative delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass / C. S. Burkhart [et al.] // Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia. – 2010. – Vol. 24, № 4. – P. 555-559

- 23) Trzepacz, P. T. Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine / P. T. Trzepacz // *Seminars in clinical neuropsychiatry*. – 2000. – Vol. 5, № 2. – P. 132-148
- 24) Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence / T. T. Hsieh [et al.] // *The Journals of Gerontology: Series A*. – 2008. – Vol. 63, № 7. – P. 764-772
- 25) Boyer, E. W. The serotonin syndrome / E. W. Boyer, M. Shannon // *New England Journal of Medicine*. – 2005. – Vol. 352, № 11. – P. 1112-1120
- 26) Tassin, J. P. Norepinephrine-dopamine interactions in the prefrontal cortex and the ventral tegmental area: relevance to mental diseases / J. P. Tassin // *Advances in pharmacology*. – 1997. – Vol. 42. – P. 712-716.
- 27) Vlisides, P. Recent advances in preventing and managing postoperative delirium [Electronic resource] / P. Vlisides, M. Avidan // *F1000Research*. – 2019. – Vol. 8. – Режим доступа: <https://doi.org/10.12688/f1000research.16780.1>.
- 28) Evaluation of two delirium screening tools for detecting post-operative delirium in the elderly / K. J. Neufeld [et al.] // *British journal of anaesthesia*. – 2013. – Vol. 111, № 4. – P. 612-618.
- 29) Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) / E. W. Ely [et al.] // *Critical care medicine*. – 2001. – Vol. 29, № 7. – P. 1370-1379.
- 30) A comparison of three scores to screen for delirium on the surgical ward / F. M. Radtke [et al.] // *World journal of surgery*. – 2010. – Vol. 34, № 3. – P. 487-494.
- 31) Fast, systematic, and continuous delirium assessment in hospitalized patients: the nursing delirium screening scale / J. D. Gaudreau [et al.] // *Journal of pain and symptom management*. – 2005. – T. 29. – №. 4. – C. 368-375.
- 32) Postoperative delirium in older adults: best practice statement from the American Geriatrics Society / S. K. Inouye [et al.] // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2015. – Vol. 220, № 2. – P. 136-148.

33) BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline / M. T. V. Chan [et al.] // Journal of neurosurgical anesthesiology. – 2013. – Vol. 25, № 1. – P. 33-42.

34) Duration of fluid fasting and choice of analgesic are modifiable factors for early postoperative delirium / F. M. Radtke [et al.] // European Journal of Anaesthesiology. – 2010. – Vol. 27, № 5. – P. 411-416.

35) Delayed treatment of delirium increases mortality rate in intensive care unit patients / A. Heymann [et al.] // Journal of International Medical Research. – 2010. – Vol. 38, № 5. – P. 1584-1595.

36) Afshani, N. Clinical application of dexmedetomidine / N. Afshani // Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia. – 2010. – Vol. 16, № 3. – P. 50-56.

37) Wagner, D. S. Dexmedetomidine: as safe as safe can be / D. S. Wagner, C. M. Brummett // Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain. – 2006. – Vol. 25, № 2. – P. 77-83.

38) Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an α_2 -adrenoceptor agonist / R. Virtanen [et al.] // European journal of pharmacology. – 1988. – Vol. 150, № 1/2. – P. 9-14.

39) Naaz, S. Dexmedetomidine in current anaesthesia practice-a review [Electronic resource] / S. Naaz, E. Ozair // Journal of clinical and diagnostic research: JCDR. – 2014. – Vol. 8, № 10. – P. GE01-04. – Режим доступа: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/9624.4946>.

40) The α_2 -adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects / E. L. Nelson [et al.] // Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists. – 2003. – Vol. 98, № 2. – P. 428-436.

41) Rozet, I. Anesthesia for functional neurosurgery: the role of dexmedetomidine / I. Rozet // Current Opinion in Anesthesiology. – 2008. – Vol. 21, № 5. – P. 537-543.

- 42) Kalso, E. A. Spinal antinociception by dexmedetomidine, a highly selective α_2 -adrenergic agonist / E. A. Kalso, R. Pöyhiä, P. H. Rosenberg // Pharmacology & toxicology. – 1991. – Vol. 68, № 2. – P. 140-143.
- 43) Mizobe, T. α_2 -Adrenoceptor agonists and anesthesia / T. Mizobe, M. Maze // International anesthesiology clinics. – 1994. – Vol. 32, № 1. – P. 81-102.
- 44) Comparative analgesic and mental effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine and alfentanil in humans / M. S. Angst [et al.] // Anesthesiology-Philadelphia then Hagerstown. – 2004. – Vol. 101. – P. 744-752.
- 45) Herr, D. L. ICU sedation after coronary artery bypass graft surgery: dexmedetomidine-based versus propofol-based sedation regimens / D. L. Herr, S. T. J. Sum-Ping, M. England // Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia. – 2003. – Vol. 17, № 5. – P. 576-584.
- 46) The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans / T. J. Ebert [et al.] // Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists. – 2000. – Vol. 93, № 2. – P. 382-394.
- 47) Venn, R. M. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care / R. M. Venn, J. Hell, R. M. Grounds // Critical Care. – 2000. – Vol. 4, № 5. – P. 302-308.
- 48) Pharmacokinetics of dexmedetomidine (DEX) in patients with hepatic failure (HF) / F. E. Cunningham [et al.] // Clinical Pharmacology & Therapeutics. – 1999. – Vol. 65, № 2. – P. 128.
- 49) Effect of clonidine and dexmedetomidine premedication on perioperative oxygen consumption and haemodynamic state / M. T. Taittonen [et al.] // British journal of anaesthesia. – 1997. – Vol. 78, № 4. – P. 400-406.
- 50) A comparison of sedation with dexmedetomidine or propofol during shockwave lithotripsy: a randomized controlled trial / K. Kaygusuz [et al.] // Anesthesia & Analgesia. – 2008. – Vol. 106, № 1. – P. 114-119.
- 51) A randomized, controlled trial on dexmedetomidine for providing adequate sedation and hemodynamic control for awake, diagnostic transesophageal

echocardiography / L. Cooper [et al.] // Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia. – 2011. – Vol. 25, № 2. – P. 233-237.

52) Sole use of dexmedetomidine has limited utility for conscious sedation during outpatient colonoscopy / P. Jalowiecki [et al.] // Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists. – 2005. – Vol. 103, № 2. – P. 269-273.

53) Dexmedetomidine for awake carotid endarterectomy: efficacy, hemodynamic profile, and side effects / A. Y. Bekker [et al.] // Journal of neurosurgical anesthesiology. – 2004. – Vol. 16, № 2. – P. 126-135.

54) The effect of intraoperative dexmedetomidine on postoperative analgesia and sedation in pediatric patients undergoing tonsillectomy and adenoidectomy / O. A. Olutoye [et al.] // Anesthesia & Analgesia. – 2010. – Vol. 111, № 2. – P. 490-495.

55) Dexmedetomidine enhances the local anesthetic action of lidocaine via an α_{2A} adrenoceptor / T. Yoshitomi [et al.] // Anesthesia & Analgesia. – 2008. – Vol. 107, № 1. – P. 96-101.

56) Effect of low-dose dexmedetomidine or clonidine on the characteristics of bupivacaine spinal block / G. E. Kanazi [et al.] // Acta anaesthesiologica scandinavica. – 2006. – Vol. 50, № 2. – P. 222-227.

57) Dexmedetomidine added to levobupivacaine prolongs axillary brachial plexus block / A. Esmaglu [et al.] // Anesthesia & Analgesia. – 2010. – Vol. 111, № 6. – P. 1548-1551.

58) Effect of intra-articular dexmedetomidine on postoperative analgesia after arthroscopic knee surgery / R. R. Al-Metwalli et al. // British journal of anaesthesia. – 2008. – Vol. 101, № 3. – P. 395-399.

59) Kaur, M. Current role of dexmedetomidine in clinical anesthesia and intensive care / M. Kaur, P. M. Singh // Anesthesia, essays and researches. – 2011. – Vol. 5, № 2. – P. 128-133.

60) Anesthesia for a patient with morbid obesity using dexmedetomidine without narcotics / R. E. Hofer [et al.] // Canadian Journal of Anesthesia. – 2005. – Vol. 52, № 2. – P. 176-180.

61) High dose dexmedetomidine as the sole sedative for pediatric MRI / K. P. Mason [et al.] // Pediatric Anesthesia. – 2008. – Vol. 18, № 5. – P. 403-411.

62) Reversal of the sedative and sympatholytic effects of dexmedetomidine with a specific α_2 -adrenoceptor antagonist atipamezole: a pharmacodynamic and kinetic study in healthy volunteers / H. Scheinin [et al.] // Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists. – 1998. – Vol. 89, № 3. – P. 574-584.

63) Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting / J. Jalonen [et al.] // Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists. – 1997. – Vol. 86, № 2. – P. 331-345.

64) Dexmedetomidine Reduces Atrial Fibrillation After Adult Cardiac Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [Electronic resource] / Y. Liu [et al.] // American Journal of Cardiovascular Drugs. – 2019. – P. 1-11. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1007/s40256-019-00380-2>.

65) Dexmedetomidine as an adjunct to anesthetic induction to attenuate hemodynamic response to endotracheal intubation in patients undergoing fast-track CABG / F. Menda [et al.] // Annals of cardiac anaesthesia. – 2010. – Vol. 13, № 1. – P. 16-21.

66) The effects of dexmedetomidine on attenuation of stress response to endotracheal intubation in patients undergoing elective off-pump coronary artery bypass grafting / S. Sulaiman [et al.] // Annals of cardiac anaesthesia. – 2012. – Vol. 15, № 1. – P. 39-43.

67) Does dexmedetomidine provide cardioprotection in coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass? A pilot study / Z. Tosun [et al.] // Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia. – 2013. – Vol. 27, № 4. – P. 710-715.

68) Effects of dexmedetomidine on heart arrhythmia prevention in off-pump coronary artery bypass surgery: a randomized clinical trial / G. Soltani [et al.] // Electronic physician. – 2017. – Vol. 9, № 10. – P. 5578-5587.

69) Effects of dexmedetomidine on postoperative cognitive function in patients undergoing coronary artery bypass grafting / Z. Gong [et al.] // Experimental and therapeutic medicine. – 2018. – Vol. 16, № 6. – P. 4685-4689.

70) Roekaerts, P. Beneficial effects of dexmedetomidine on ischaemic myocardium of anaesthetized dogs / P. Roekaerts, F. W. Prinzen, S. De Lange // British journal of anaesthesia. – 1996. – Vol. 77, № 3. – P. 427-429.

71) The cardioprotective effect of dexmedetomidine on global ischaemia in isolated rat hearts / H. Okada [et al.] // Resuscitation. – 2007. – Vol. 74, № 3. – P. 538-545.

72) Direct protective effects of dexmedetomidine against myocardial ischemia-reperfusion injury in anesthetized pigs / O. Yoshitomi [et al.] // Shock. – 2012. – Vol. 38, № 1. – P. 92-97.

73) Piao, G. Systematic assessment of dexmedetomidine as an anesthetic agent: a meta-analysis of randomized controlled trials / G. Piao, J. Wu // Archives of medical science: AMS. – 2014. – Vol. 10, № 1. – P. 19-24.

74) Protective effect of dexmedetomidine in coronary artery bypass grafting surgery / J. Ren [et al.] // Experimental and therapeutic medicine. – 2013. – Vol. 6, № 2. – P. 497-502.

75) Cardiac and renal protective effects of dexmedetomidine in cardiac surgeries: a randomized controlled trial / A. S. Ammar [et al.] // Saudi journal of anaesthesia. – 2016. – Vol. 10, № 4. – P. 395-401.

76) The influence of perioperative dexmedetomidine on patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis [Electronic resource] / J. Geng [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, № 4. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152829>.

77) Dexmedetomidine as an anesthetic adjuvant in cardiac surgery: a cohort study / P. G. M. Brandão [et al.] // Brazilian journal of cardiovascular surgery. – 2016. – Vol. 31, № 3. – P. 213-218.

78) Effects of perioperative dexmedetomidine on postoperative mortality and morbidity: a systematic review and meta-analysis / K. Peng [et al.] // Clinical therapeutics. – 2019. – Vol. 41, № 1. – P. 138-154.

79) Фармакологическая профилактика делирия в кардиохирургии / Ю. Л. Шевченко [и др.] // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. – 2018. – Вып. 177, № 6. – С. 54-58.

80) Perioperative dexmedetomidine improves mortality in patients undergoing coronary artery bypass surgery / F. Ji [et al.] // Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia. – 2014. – Vol. 28, № 2. – P. 267-273.

81) The effect of perioperative anesthetics for prevention of postoperative delirium on general anesthesia: A network meta-analysis / Y. Cui [et al.] // Journal of clinical anesthesia. – 2020. – Vol. 59. – P. 89-98.

82) Donovan, A. L. Intraoperative dexmedetomidine to prevent postoperative delirium: in search of the magic bullet / A. L. Donovan, E. L. Whitlock // Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie. – 2019. – Vol. 66, № 4. – P. 365-370.

83) Профилактика делирия в кардиохирургии / Ю. И. Гороховатский [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. – 2016. – Вып. 11, №. 2. – С. 9-14.

84) Efficacy of perioperative dexmedetomidine on postoperative delirium: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials / X. Duan [et al.] // British journal of anaesthesia. – 2018. – Vol. 121, № 2. – P. 384-397.

85) The role of dexmedetomidine in the prevention of postoperative delirium in cardiac surgery patients / B. Bily [et al.] // Cardiology Letters. – 2015. – Vol. 24, № 6. – P. 435-444.

86) A comparative study evaluating effects of intravenous sedation by dexmedetomidine and propofol on patient hemodynamics and postoperative outcomes in cardiac surgery / T. A. Sheikh [et al.] // Anesthesia, essays and researches. – 2018. – Vol. 12, № 2. – P. 555-560.

87) Can dexmedetomidine be a safe and efficacious sedative agent in post-cardiac surgery patients? a meta-analysis [Electronic resource] / Y. Y. Lin [et al.] // Critical care. – 2012. – Vol. 16, № 5. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1186/cc11646>.

88) Renal effects of dexmedetomidine during coronary artery bypass surgery: a randomized placebo-controlled study [Electronic resource] / Leino K. et al. // BMC anesthesiology. – 2011. – Vol. 11, № 1. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1186/1471-2253-11-9>.

89) A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M. E. Charlson [et al.] // Journal of chronic diseases. – 1987. – Vol. 40, № 5. – P. 373-383.

90) Медик, В. А. Математическая статистика в медицине / В. А. Медик, М. С. Токмачев. – М. : Финансы и статистика, 2007. – 798 с.

91) Polderman, K. H. Dealing with the delirium dilemma / K. H. Polderman, E. Smit [Electronic resource] // Critical Care. – 2005. – Vol. 9, № 4. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1186/cc3755>.

92) Clinical application, the use of dexmedetomidine in intensive care sedation / Y. Shehabi [et al.] // Critical Care and Shock. – 2010. – Vol. 13, № 2. – P. 40-50.

93) Fast-track management in off-pump coronary artery bypass grafting: dexmedetomidine provides rapid extubation and effective pain modulation / A. Zientara [et al.] // The Thoracic and cardiovascular surgeon. – 2019. – Vol. 67, № 6. – P. 450-457.

94) Zivetz, L. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines / L. Zivetz. – Geneva: World Health Organization, 1992. – 362 p.

95) Diagnostic and statistical manual of mental disorders: fifth edition (DSM-5) / American Psychiatric Association et al. – 5th ed. – Washington, DC: American Psychiatric Pub, 2013. – 991 p.

Приложения

Приложение 1. Золотой стандарт определения делирия

Таблица 14.

Определение делирия согласно МКБ-10 [94]

F05.0 Делирий, не вызванный алкоголем или другими психоактивными веществами и не связанный с деменцией
Этиологически неспецифический органический церебральный синдром, характеризующийся одновременным нарушением сознания и внимания, восприятия, мышления, памяти, психомоторного поведения, эмоций, цикличности сна и бодрствования. Длительность состояния варьируется, и степень тяжести колеблется от средней до очень тяжелой.
Диагностические критерии:
А. Нарушение сознания, то есть менее ясное осознание окружающего мира, со снижением способности фокусировать, поддерживать или переключать внимание;
В. Нарушение мышления, проявляющееся следующими симптомами: 1) Нарушение кратковременной памяти, при сохранении долговременной памяти; пациент не откликается сразу на своё имя; 2) Дезориентация во времени, месте или личности
С. По крайней мере, одно из следующих психомоторных нарушений: (1) Быстрые, непредсказуемые переходы от гипоактивного к гиперактивному нарушению сознания; (2) Удлинение времени ответа; (3) Ускоренная или замедленная речь; (4) Гипертрофированный испуг при ответе.
Д. Нарушение сна или цикла сна-бодрствования, проявляющееся по крайней мере одним из следующих симптомов: (1) Бессонница, в тяжелых случаях приводящая к полной потере сна, с дневной сонливостью или без неё, или инверсия цикла сна-бодрствования; (2) Ухудшение симптоматики в ночное время; (3) Тревожные сны и кошмары, которые могут после пробуждения переходить в иллюзии или галлюцинации;
Е. Быстрое начало и изменения тяжести симптоматики в течение дня;
Ф. Объективные данные анамнеза, объективного осмотра, оценки неврологического статуса, лабораторных исследований, диагностирующие

заболевание нервной системы или системное заболевание (кроме связанных с психоактивными веществами), которое может считаться причиной клинических симптомов из пунктов A-D.

Таблица 15.

Определение делирия согласно DSM-5 [95]

Нарушения внимания (т.е. снижение способности направлять, фокусировать, поддерживать и переключать внимание) и сознания (снижение ориентации в окружающей среде).
Нарушения развиваются за короткое время (от нескольких часов до нескольких дней), представляют собой изменение уровня внимания и сознания, и степень их тяжести может меняться в течение дня.
Дополнительное когнитивное нарушение (например, снижение памяти, дезориентация, проблемы с речью, восприятием).
Данные нарушения не связаны с предшествующими нейрокогнитивными расстройствами и не развиваются на фоне резко сниженного уровня сознания (такого, как кома).
Существуют доказательства – документальные, собранные при осмотре или лабораторном исследовании – что данное нарушение является прямым физиологическим следствием другого заболевания, отравления неким веществом или абстинентным синдромом, интоксикации или нескольких причин.